



Н. Н. ТРАПЕЗНИКОВ, В. П. ЛЕТЯГИН,
Д. А. АЛИЕВ

ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



МОСКВА · ИЗДАТЕЛЬСТВО «МЕДИЦИНА»

БИБЛИОТЕКА ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ

Н. Н. ТРАПЕЗНИКОВ, В. П. ЛЕТЯГИН,
Д. А. АЛИЕВ

ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



МОСКВА «МЕДИЦИНА» 1989

ББК 55.6
Т65
УДК 618.19-006-08

Рецензент: **В. Ф. Семиглазов**, проф., руководитель I хирургического отделеиия НИИ оикологии им. Н. Н. Петрова

Трапезников Н. Н. др.

Т65 Лечение опухолей молочной железы/Трапезников Н. Н., Летягин В. П., Алиев Д. А. — М.: Медицина, 1989. — 176 с. — (Б-ка практ. врача. Злокачественные новообразования).
ISBN 5-225-01574-3.

В кнкге опнсаны разлнчные методы лечення больных с опухолями молочиой железы. Рассмотреиы показаиия к прнменению определенного вида терапии н метода лечеиия в зависимости от стадии болезии, рецепторного статуса, сопутствующнх заболеваний н др. Подчеркиута иеобходимость комбиинрованного комплексного лечеиия, приведеиы его отдалеииые результаты.
Книга рассчитаиа иа оикологов.

Т $\frac{4108080000-161}{039(01)-89}$ 43—89 ББК 55.6

ISBN 5-225-01574-3

ПРЕДИСЛОВИЕ

Злокачественные опухоли молочной железы у женщин встречаются с частотой 27 на 100 000 нас. Статистические данные последних лет свидетельствуют о неуклонном, интенсивном росте заболеваемости и смертности от рака молочной железы в разных странах.

Хирургический метод лечения рака молочной железы — основной при большинстве форм опухолей. Применяют оперативные вмешательства разного объема — от малых (секторальные резекции) до сверхрадикальных (расширенная радикальная мастэктомия).

Данная монография отражает современный уровень знаний о раке молочной железы. В ней представлены данные литературы и большой собственный опыт авторов, под наблюдением которых находились более 400 больных, лечившихся во Всесоюзном онкологическом научном центре АМН СССР в течение последних 15 лет.

Авторы проанализировали результаты хирургического лечения больных раком молочной железы с применением всех основных видов рекомендуемых вмешательств и пришли к выводу о предпочтительности метода радикальной мастэктомии с сохранением большой грудной мышцы (радикальная мастэктомия по Пейти). Естественно, выбор метода операции, как и других видов лечения, проводят с учетом стадии и гистологической структуры опухоли, менструально-овариальной функции пациентки и ее эндокринного статуса. Опираясь на эти данные, мы старались разработать оптимальные варианты лечения, что позволило добиться результатов, которые хотя и признаются хорошими, но еще не дают повода для успокоения.

При начальных формах рака оказалось достаточным проведение щадящих вмешательств (операция Пейти или радикальная секторальная резекция) в сочетании с облучением зон регионарного метастазирования. При более развитых формах опухоли необходимо проводить комплек-

сное лечение, включающее наряду с операцией и облучением химиогормонотерапию.

Эффективность гормонотерапии зависит от гормоночувствительности опухоли, которую определяют на основании изучения содержания рецепторов стероидных гормонов в опухоли. Эти исследования, которые проводят в процессе лечения, позволяют подобрать соответствующие препараты, корректировать их дозировку, определить прогноз.

Очень тщательно проанализированы данные и 3- и 5-летней выживаемости больных. Результаты анализа подтвердили мнение о преимуществе комплексной терапии, состоящей из трех компонентов — хирургического, лучевого и лекарственного. Наилучшие результаты дает полихимиотерапия, включающая адриамицин, особенно при рецидивах и метастазах.

Весьма важно не только избавить больную от опухоли, но и вернуть ее к нормальной жизни, поэтому большое внимание в книге уделено реабилитации больных после специфического лечения. Наряду с косметическими (маммопластическими) операциями, физическими упражнениями, предотвращающими развитие тугоподвижности суставов верхней конечности на стороне операции и лимфостаза, особое внимание уделено психотерапевтическим мероприятиям, направленным на реадаптацию к новым условиям жизни.

Авторы апробировали адъювантные иммунологические методики, но пока не выявили их преимуществ перед другими методами лечения.

При раке молочной железы у мужчин удалось отказаться от орхиэктомии, поскольку такого же эффекта можно добиться с помощью тамоксифена. Разработанную авторами лечебную тактику применяют не только во Всесоюзном онкологическом научном центре АМН СССР и Научно-исследовательском институте рентгенологии, радиологии и онкологии МЗ АзССР, но и во многих онкологических диспансерах нашей страны. Результаты лечения зависят в первую очередь от стадии заболевания, поэтому ранняя диагностика — основной залог успеха. При лечении местно-распространенных форм рака молочной железы следует рационально использовать наиболее показанные методики из обширного арсенала средств комплексной терапии — в этом основная цель нашей работы.

Глава 1

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Среди злокачественных опухолей, встречающихся у женщин, новообразования молочной железы занимают по частоте одно из первых мест [Мерабишвили В. М., Дымарский Л. Ю., 1978]. Заболеваемость раком молочной железы в разных странах неодинакова: по данным ВОЗ за 1975 г., она составила 62 на 100 000[1] женского населения в США, 50 в Англии, 41—46,8, в Югославии, 20,4 в Индии, 11 в Японии.

Статистические данные за последние годы свидетельствуют об увеличении заболеваемости раком молочной железы и смертности от него в разных странах. В 60-е годы, например, эти показатели увеличились в США соответственно на 10,6 и 7,6 %, в Норвегии на 11,2 и 9,8 %, в Финляндии на 46,5 и 25,1 %, в Англии и Уэльсе на 27,1 и 13,8 %. Смертность от рака молочной железы среди женщин в Англии составляет 36,6, в США — 22, Японии — 2,3 [Мерабишвили В. М., Дымарский Л. Ю., 1978].

В СССР, как и в большинстве стран мира, заболеваемость женщин раком молочной железы неуклонно увеличивается. Так, она возросла с 18,6 в 1970 г. до 22,26 в 1974 г. [Напалков Н. П., 1977; Мерабишвили В. М., 1978]. В структуре онкологической заболеваемости женского населения СССР в 1977 г. рак молочной железы по стандартизированным показателям занимал второе место (20,3 %ooo) после злокачественных заболеваний желудка [Напалков Н. П., 1977].

За последние 50 лет смертность от рака молочной железы увеличилась в 2 раза в Англии, Ирландии, Швейцарии, еще больше в Голландии, Дании, Норвегии, Италии, Швеции и в 9 раз в Чили [Logan W. P., 1975]. В СССР с 1970 по 1975 г. она увеличилась на 24,2 %, с 1960 г. — в 2 раза [Мерабишвили В. М., 1978].

[1] Показатели заболеваемости и смертности далее приводятся в расчете на 100 000 населения.

Рак молочной железы чаще развивается у лиц старшего возраста. Недаром одним из наиболее часто выявляемых в эпидемиологических исследованиях факторов риска называют возраст. Женщины в сельских районах заболевают реже, чем в городских, особенно в промышленных. Замечено, что в промышленных районах рак молочной железы встречается значительно чаще у коренных жительниц, чем у приезжих, что подтверждает влияние промышленных факторов на здоровье женщин, в частности на заболеваемость раком молочной железы. Отмечается рост заболеваемости раком молочной железы в городах, где развита химическая промышленность. При изучении эпидемиологии опухолей исследователи должны уделять внимание профессиональным группам, у которых в процессе трудовой деятельности отмечаются значительные нервно-эмоциональные нагрузки, тем более что современные женщины в связи с двойной нагрузкой (в быту и на производстве) часто подвергаются воздействию стрессовых ситуаций.

Важным фактором в генезе рака молочной железы считают возраст первой беременности и первых родов. Так, B. McMaho и соавт. (1970) сообщили о результатах ретроспективного исследования с помощью метода «случай — контроль», которое показало, что у женщин, впервые рожавших в возрасте до 20 лет, риск развития рака молочной железы низок. У женщин, у которых первая беременность возникла в возрасте 35 лет и старше, риск вдвое выше по сравнению с теми, кому при первой беременности было до 20 лет. Раннее появление менструаций и поздняя менопауза увеличивают риск развития рака молочной железы в $1^1/_2$—2 раза у женщин в возрасте 50 лет и старше.

Факторы, вызывающие повышение или снижение частоты рака молочной железы, выявленные в разных странах или на различных территориях, имеют, по-видимому, причинное значение только в пределах данной популяции. Наиболеее часто в эпидемиологических исследованиях, проводимых в различных районах мира, выявляют обратную связь между числом рожденных детей и риском рака молочной железы. Риск возникновения заболевания у нерожавших женщин выше, чем у рожавших.

Стандартизированные по возрасту показатели смертности от рака молочной железы одиноких женщин в Японии приближаются к показателям смертности белых

женщин в США, в то время как для замужних женщин в Японии он значительно ниже. Проспективное исследование показало, что у прерывающих беременность незамужних женщин смертность от рака молочной железы составляет 44,3, у замужних — 26. По данным В. В. Двойрина (1975), возрастная кривая заболеваемости раком молочной железы у незамужних женщин достигает максимального подъема на десятилетие раньше, чем у замужних.

О выраженном влиянии факторов окружающей среды, в частности привычек, на частоту рака молочной железы также свидетельствуют изменения показателей заболеваемости и смертности. Так, установлено достоверное увеличение относительного риска развития заболевания при частом употреблении говядины, свинины и сладостей. На высокую корреляционную зависимость между величиной риска заболеть раком молочной железы и калорийностью пищи, потреблением жира указывают A. Miller и соавт. (1978), G. Hems (1978) и др.

К основным зависящим от питания факторам риска J. Staszewski (1977) относит (на основании ретроспективного исследования по методу «случай — контроль») рост и массу тела: при росте выше 170 см риск рака молочной железы на 63 % выше, чем при росте ниже 160; при массе более 80 кг риск на 48 % выше, чем при массе до 60 кг.

Потребление алкоголя также повышает риск развития рака молочной железы. Относительный риск для женщин, которые употребляли алкогольные напитки, по отношению к тем, которые никогда не пили, составил 1,4 при сравнении с группой больных раком эндометрия или яичников и 1,9 при сравнении с группой больных незлокачественными заболеваниями [Rosenberg L. et. al., 1982]. Коэффициент корреляции между употреблением алкоголя и смертностью от рака молочной железы, установленный в исследованиях, проведенных в 14 странах Европы, равен 0,52 [La Vecchia C. et al., 1982].

Данные некоторых исследователей позволяют предположить наличие наследственной органной предрасположенности к раку молочной железы. У женщин, среди кровных родственников которых имеются больные раком молочной железы, риск развития этого заболевания в 6—7,7 раза выше, а фиброаденоматоза — в 5,6—13,3 раза выше, чем у женщин с неотягощенной наследственностью [Двойрин В. В., 1975]. О генетической передаче

рака молочной железы свидетельствует высокая частота развития других злокачественных опухолей, кроме рака молочной железы, у родственников больных раком молочной железы по материнской линии [Пурде М. К., 1974]. Во многих публикациях показано, что у них повышен риск возникновения этого заболевания [Арион А. И., 1977; Сапрыкина А. Г., 1977; Левшин В. Ф., 1979: Day N. et al., 1978; Fischedick O., Lux H., 1978; Wynder E. et al., 1978; Arami H. et al., 1981; Lubin J. et al., 1982; Tulinius H. et al., 1982] (цит. по Бульбулян М. А., 1984).

Факторами, предрасполагающими к развитию рака молочной железы, многие авторы считают пролиферирующую кистозную мастопатию и доброкачественные опухоли молочных желез, при наличии которых риск возникновения рака повышается в 2,3 раза [Berndt M., 1973; Hardy A. et al., 1977; Coombs J. et al., 1979; Bernstein T., 1977; Maass H., 1979, и др.].

М. К. Пурде (1974) установила статистически достоверную связь между развитием рака молочной железы и наличием в анамнезе послеродового мастита, леченного консервативно, а также кистозного фиброаденоматоза и травмы молочной железы. В. Ф. Левшин (1975) обнаружил в анамнезе у 34 % больных раком молочной железы травмы, мастит и фиброаденоматоз. По данным А. П. Баженовой и соавт. (1982), травма молочной железы была у 7,33 % больных.

Относительно высокая частота сочетания рака молочной железы с фиброаденоматозом объясняется прежде всего большой распространенностью последнего среди женщин [Левшин В. Ф., 1982]. Так, по данным P. Cole и соавт. (1978), стандартизованная по возрасту заболеваемость фиброзно-кистозной мастопатией составляет 89,4, фиброаденомами — 32,8, смешанными формами поражений — 10 [Бульбулян М. А., 1984].

В литературе дискутируется вопрос о роли пероральных противозачаточных средств в возникновении рака молочной железы. В 1970—1979 гг. проведено проспективное изучение заболеваемости в группах женщин, принимавших пероральные контрацептивы и никогда их не употреблявших. В исследованиях установлено, что в первой группе заболеваемость равнялась 93, а во второй — 110,8, т. е относительный риск развития рака молочной железы составил в группе принимавших пероральные контрацептивы 0,84 [Trapido E., 1981]. H. Pauli

(1973), K. McMichael (1977), M. Vessey и соавт. (1982) также не обнаружили увеличения частоты рака молочной железы в связи с приемом контрацептивных средств, тормозящих овуляцию. J. Lubin и соавт. (1982) установили, что прием пероральных контрацептивов увеличивает риск развития рака молочной железы только в возрастной группе 30—34 лет.

Большое значение придают также роли психосоциального стресса в происхождении рака молочной железы [Eicher W. et al., 1977]. Так, предполагают, что вызываемое стрессом ослабление иммунитета способствует развитию опухоли. Психологические исследования, проведенные у больных раком молочной железы, показали, что определенная часть их перенесли тяжелые стрессы незадолго до клинического проявления болезни [Wenderlein J., 1977].

На основании анализа результатов многолетних исследований, проведенных большим числом авторов в различных странах мира, можно сделать заключение, что развитие рака молочной железы обусловлено комплексом факторов: генетически обусловленными, связанными с традициями и привычками, а также с факторами окружающей среды, в том числе с производственными условиями, которые определяют, в частности, уровень рождаемости, время первых родов, характер питания и образ жизни.

Глава 2

КЛАССИФИКАЦИИ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Деление опухолей на группы по стадиям процесса основано на том, что при локализованных опухолях процент выживаемости выше, чем при поражениях, распространяющихся за пределы органа. Часто выделяют ранние или поздние стадии, подразумевая под этим последовательное развитие опухолей во времени. В действительности же стадия заболевания в момент установления диагноза может отражать не только темп роста и распространенность опухоли, но также ее тип и взаимоотношение опухоли и организма.

Основная цель Международной классификации злокачественных новообразований по распространенности процесса заключается в разработке методики единообразного представления клинических данных. Классификации

могут быть различными: по локализации опухоли, распространению поражения, устанавливаемому на основании результатов клинического исследования, длительности существования симптомов или признаков, полу и возрасту больных, гистологическому строению опухоли, степени ее злокачественности и др. Все эти признаки в определенной степени влияют на прогноз заболевания. Международный противораковый союз предлагает классификацию, основанную на клинически определяемой анатомической распространенности процесса.

КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПО СТАДИЯМ

I стадия — опухоль диаметром до 2 см, не прорастающая в подкожную жировую клетчатку, окружающую молочную железу. Регионарные метастазы отсутствуют.

IIа стадия — опухоль диаметром 2—5 см, не прорастающия в окружающую подкожную жировую клетчатку и кожу молочной железы, или опухоль того же или меньшего размера, прорастающая подкожную жировую клетчатку и спаянная с кожей (симптомы морщинистости, «площадки»). Регионарные метастазы отсутствуют.

IIб стадия — опухоль той же или меньшей степени местного распространения с одиночными (не более 2) регионарными метастазами на стороне поражения.

IIIа стадия — опухоль диаметром более 5 см, не прорастающая в ткани, окружающие молочную железу, или опухоль любого размера, инфильтрирующая подлежащие фасциально-мышечные слои или кожу (симптом «умбиликации», «лимонной корки» — ограниченный отек, возможно изъязвление кожи, втяжение соска). Регионарные метастазы отсутствуют.

IIIб стадия — опухоль того же или меньшего размера, местно распространенная с одиночными (не более 2) ограниченно смещаемыми или множественными смещаемыми метастазами в подмышечных, подключичных, подлопаточных, парастернальных лимфатических узлах на стороне поражения; опухоль той же или меньшей степени местного распространения с одиночными (не более 2) смещаемыми метастазами в надключичных лимфатических узлах на стороне поражения. Метастазы в надключичной области могут сочетаться с другими регионарными метастазами.

IVа стадия — местно-распространенная опухоль с наличием диссеминации по коже (сателлиты) либо обширным изъязвлением, или фиксированная к грудной стенке, или с тотальным поражением (отеком) молочной железы. Все острые формы рака молочной железы — рожеподобные, маститоподобные, панцирные. Регионарные метастазы не определяются.

IVб стадия — опухоль той же степени местного распространения с любыми вариантами регионарного метастазирования или опухоль меньшей степени местного распространения с одиночными ограниченно смещаемыми или множественными смещаемыми надключичными и (или) несмещаемыми регионарными метастазами. Опухоль любой степени местного распространения с клинически определяемыми метастазами, в том числе лимфогенными контралатеральными.

Синхронное или метахронное двустороннее поражение молочных желез следует классифицировать по общим принципам отдельно для каждой железы. В учетных формах указывают стадию процесса на стороне наибольшего поражения.

Клиническая классификация малопригодна для сравнительной оценки результатов лечения, поскольку результаты определения размеров первичного очага и оценки состояния регионарных лимфатических узлов до лечения и при изучении препарата после мастэктомии не совпадают, а результаты гистологического исследования можно получить практически сразу после окончания или во время проведения запланированных лечебных мероприятий. Подобных недостатков пытаются избежать в международной классификации TNM.

МЕЖДУНАРОДНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

С целью унификации представлений о размерах опухоли и ее распространенности перед началом лечения разработана Единая международная клиническая классификация (TNM), в которой учитывается распространенность опухоли только по первичным симптомам.

Распространенность процесса определяют при клиническом обследовании и рентгенологическом исследовании до начала лечения. При определении стадии процесса учитывают результаты маммографии и аналогичных диагностических исследований. В связи с этим в центрах и клиниках, в которых постоянно используют маммо- или ксерографию, чаще выявляют ранние формы рака молочной железы, чем в учреждениях, где при определении стадии процесса основываются лишь на результатах клинического осмотра. По-видимому, со временем эти различия сгладятся. Первичная опухоль характеризуется величиной (опухоль не прощупывается, диаметр до 2 см, 2—5 см, свыше 5 см), вовлечением в процесс кожи («прямое» распространение на кожу относят к прорастанию, т. е. к полной фиксации кожи над опухолью) и подлежащих структур — фасции и (или) большой грудной мышцы. Размеры указывают в сантиметрах. Измерения производят циркулем или на маммограммах (метод измерения следует указывать). Отдают предпочтение результатам маммографии. К регионарным лимфатическим уз-

лам относят подмышечные, над- и подключичные. Результаты биопсии парастернальных лимфатических узлов в классификации TNM не учитывают.

T — ПЕРВИЧНАЯ ОПУХОЛЬ

Tis — преинвазивная карцинома (carcinoma in situ), неинфильтрирующая внутрипротоковая карцинома, или болезнь Педжета соска без определяемой опухоли.

Примечание. Сочетание болезни Педжета с определяемой опухолью в ткани молочной железы классифицируется по размерам последней.

T0 — опухоль в молочной железе не определяется.

Примечание. Морщинистость кожи, ретракция соска или любые другие изменения кожи, за исключением перечисленных в T4, могут иметь место в T1, T2 или T3, но не влияют на классификацию.

T1 — опухоль не более 2 см в наибольшем измерении:
T1a — без фиксации к подлежащей грудной фасции и (или) мышце;
T1b — с фиксацией к подлежащей грудной фасции и (или) мышце;
T2 — опухоль от 2 до 5 см в наибольшем измерении:
T2a — без фиксации к подлежащей грудной фасции и (или) мышце;
T2b — с фиксацией к подлежащей грудной фасции и (или) мышце;
T3 — опухоль более 5 см в наибольшем измерении:
T3a — без фиксации к подлежащей фасции и (или) мышце;
T3b — с фиксацией к подлежащей грудной фасции и (или) мышце;
T4 — опухоль любых размеров с прямым распространением на грудную стенку или кожу.

Примечание. Грудная стенка включает ребра, межреберные мышцы и переднюю зубчатую мышцу.

T4a — с фиксацией к грудной стенке;
T4b — с отеком, инфильтрацией или изъязвлением кожи молочной железы (включая «лимонную корку») либо сателлитами на коже той же железы;
T4c — сочетание обоих указанных выше признаков.

Примечание. Маститоподобные и рожеподобные раки молочной железы выделяют в отдельную группу;

Tx — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

N — РЕГИОНАРНЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ

N0 — подмышечные лимфатические узлы на стороне поражения не прощупываются;
N1 — прощупываются смещаемые подмышечные лимфатические узлы:
N1a — лимфатические узлы расценивают как неметастатические;
N1b — лимфатические узлы расценивают как метастатические;
N2 — подмышечные лимфатические узлы спаяны между собой или с другими структурами и расцениваются как метастатические;
N3 — надключичные или подключичные лимфатические узлы расценивают как метастатические или имеется отек руки.

Примечание. Отек руки может быть обусловлен блокадой лимфатических путей, лимфатические узлы при этом могут не прощупываться.

Nx — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

M — ОТДАЛЕННЫЕ МЕТАСТАЗЫ

M0 — нет признаков отдаленных метастазов;
M1 — имеют отдаленные метастазы;
Mx — недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

pTNM (ПОСТХИРУРГИЧЕСКАЯ)

pT — первичная опухоль.
pTis — преинвазивная карцинома (carcinoma in situ);
pT0 — опухоль при гистологическом исследовании операционного материала не выявлена;
pT1a—pT1b соответствуют T1a, T1b и подразделяются на:
1) опухоль диаметром 0,5 см и менее;
2) опухоль диаметром более 0,5 см, но не более 1 см;
3) опухоль диаметром 1 см, но не более 2 см;
pT2a, pT2b соответствуют T2a, T2b;
pT3a, pT3b соответствуют T3a, T3b;
pT4a, pT4b, pT4c соответствуют T4a, T4b, T4c;
пTx — наличие опухолевого роста не установлено.

G — ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ГРАДАЦИИ

G1 — высокая степень дифференцировки;
G2 — средняя степень дифференцировки;
G3 — низкая степень дифференцировки или недифференцированный рак;
Gx — степень дифференцировки не установлена.

pN — РЕГИОНАРНЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ

pN0 — нет данных о поражении регионарных лимфатических узлов;
pN1 — выявлены метастазы в смещаемых аксиллярных лимфатических узлах на стороне поражения;
pN1a — микрометастазы размером 0,2 см или менее в одном либо нескольких лимфатических узлах;
pN1b — макрометастазы в одном или нескольких лимфатических узлах;
pN2 — выявлены метастазы в аксиллярных лимфатических узлах на стороне поражения, спаянные между собой или с другими структурами;
pN3 — выявлены метастазы в надключичных или подключичных лимфатических узлах на стороне поражения.

Примечание. Метастазы во внутримаммарных лимфатических узлах на стороне поражения могут быть отнесены к категории pN3.

pNx — поражение метастазами лимфатических узлов не может быть установлено.
pM — отдаленные метастазы;
pM соответствует категории M.

ГРУППИРОВКА ПО СТАДИЯМ

Стадия I	T1a, T1b	N0, 1a M0
Стадия II	T1a, T1b	N1б M0
	T2a, T2b	N0, 1a M0
	T2a, T2b	N1б M0
Стадия IIIa	T3a, T3b	N0, N1 M0
	T1a, T2a, b, T3a, b	N2 M0
Стадия IIIб	T1a, b, T2a, b, T3a, b	N3 M0
	T4a, b, c	N0—3 M0
Стадия IV	T0—4	N0—3 M1

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ И ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А. Доброкачественные дисплазии молочной железы.

I. Киста:
- а) простая
- б) папиллярная

II. Аденоз.

III. Правильная типичная пролиферация эпителия протоков или долек.

IV. Эктазия протока.

V. Фибросклероз.

VI. Гинекомастия.

VII. Другие неопухолевые пролиферативные процессы.

Б. Доброкачественные опухоли (или внешне доброкачественные).

I. Аденома железы.

II. Аденома соска.

III. Папиллома протока.

IV. Фиброаденома:
- 1) околопротоковая;
- 2) внутрипротоковая:
  - а) простой тип,
  - б) клеточная внутрипротоковая фиброаденома.

V. Доброкачественные опухоли мягких тканей.

В. Карциномы.

I. Внутрипротоковая и внутридольковая неинфильтрирующая карцинома.

II. Инфильтрирующая карцинома.

III. Особые гистологические варианты карцином:
- а) медуллярная;
- б) папиллярная;
- в) решетчатая;
- г) слизистая;
- д) лобулярная;
- е) плоскоклеточная;
- ж) болезнь Педжета;
- з) карцинома, возникшая из клеточной внутрипротоковой фиброаденомы.

Г. Саркомы.

I. Саркома, возникшая из клеточной внутрипротоковой фиброаденомы.

II. Другие типы сарком.

Д. Карциносаркомы.

Е. Неуточненные опухоли.

Наиболее частой опухолью молочной железы является рак.

НЕИНФИЛЬТРИРУЮЩАЯ КАРЦИНОМА

Дольковый неинфильтрирующий рак (альвеолярный, ацинарный, дольковый) возникает из эпителия концевых отделов и внутридольковых протоков. Просветы альвеол заполнены мономорфными довольно крупными клетками со светлым или гиперхромным ядром. У 15—30 % больных встречается двустороннее поражение.

Внутрипротоковый неинфильтрирующий рак. При микроскопическом исследовании обнаруживают большое количество кистозно-расширенных протоков с ветвящимися истинными и ложными (образованными из одного эпителия) сосочками. Эпителиальные клетки средних размеров с умеренным полиморфизмом и гиперхроматозом ядер, митозы редки. Наиболее характерный признак — нарушение полярности клеток. Сосочки причудливо ветвятся, местами клетки образуют многорядные пласты. При высокодифференцированных вариантах строения неинфильтрирующего соскового рака возникают значительные трудности при дифференциальной диагностике его цистаденопапиллом в очагах пролиферативной мастопатии. Строма сосочков при раке очень нежная или отсутствует, никогда не наблюдается очагов склерозирующего аденоза, характерных для мастопатии. Наиболее достоверным признаком является инвазивный рост, который чаще всего отмечается у основания сосочков.

Самостоятельной разновидностью внутрипротокового неинфильтрирующего рака считают так называемый угревидный рак, который имеет характерную макроскопическую картину: ткань молочной железы в области поражения пронизана желтовато-серыми тяжами, образованными расширенными протоками, из которых при разрезе выдавливаются крошковидные массы в виде пробок. Иногда это нечетко отграниченные узлы сероватого цвета с зернистой поверхностью. Микроскопическая картина представлена преимущественно солидными внутрипротоковыми пролифератами с массивным некрозом в центре. Клетки более полиморфны, чем при сосочковом раке, крупные, с гиперхромными ядрами и многочисленными митозами. Иногда клетки имеют обильную эозинофильную цитоплазму.

ИНФИЛЬТРИРУЮЩИЙ РАК

Инфильтрирующие карциномы объединены в одну группу независимо от их происхождения, так как при далеко зашедшей инвазии невозможно установить, развился рак из долек или протоков. Эти опухоли классифицируют на основании степени тканевой и клеточной атипии, при этом учитывают следующие признаки: образование канальцев, гиперхроматоз и митозы, полиморфизм ядер. В зависи-

мости от их выраженности, которую определяют по балльной системе, условно выделяют три степени злокачественности: I степень — 3—5 баллов, II—6—7, III степень — 8—9 баллов. Баллы устанавливают следующим образом. Первая группа признаков: выраженное образование канальцев — 1 балл, умеренное образование канальцев — 2 балла, отсутствие канальцев — 3 балла; вторая группа признаков: отсутствие в полях зрения при большом увеличении гиперхромных ядер и митозов — 1 балл, наличие 2—3 митозов или гиперхромных ядер — 2 балла, более 3 гиперхромных ядер или митозов в поле зрения — 3 балла; третья группа признаков: мономорфность ядер — 1 балл, умеренный полиморфизм — 2 балла, резко выраженный полиморфизм — 3 балла. Выделение указанных степеней злокачественности имеет большое прогностическое значение. Кроме степени злокачественности, при определении прогноза учитывают следующие факторы: наличие псевдокапсулы, лимфоплазмоклеточную инфильтрацию, инвазию экстрамаммарных тканей, лимфатических и кровеносных сосудов, а также наличие метастазов.

В группу инфильтрирующих карцином входят все опухоли, имеющие строение железистого, солидного и скиррозного рака. Последние два варианта встречаются у 70—80 % больных раком молочной железы. Макроскопически опухоль имеет вид узла без четких границ, плотной консистенции, серовато-желтого или белого цвета, звездчатой формы.

Инфильтрирующие карциномы I степени злокачественности в большинстве случаев являются аденокарциномами и представлены множественными тубулярными либо солидно-железистыми структурами, располагающимися в плотной фиброзной ткани. Тубулярные и солидные комплексы образованы довольно мономорфными клетками со светлыми либо гиперхромными ядрами. Митозы встречаются редко.

Инфильтрирующие карциномы II степени злокачественности представлены, как правило, альвеолярными структурами различной величины, лежащими в рыхлой или, чаще, плотной фиброзной ткани. Местами обнаруживаются сплошные клеточные поля, иногда в центральных отделах опухоли видны участки гиалинизированной соединительной ткани с вкраплениями мелких групп опухолевых клеток, что соответствует картине скирра. Клетки различной величины и формы, ядра от гиперхромных до очень светлых, пузырьковидных с крупными ядрышками. Часто отмечаются неправильные митозы.

Инфильтрирующие карциномы III степени злокачественности характеризуются солидными структурами различной величины, а также ростом в виде сплошного клеточного пласта. Строма скудная, аргирофильная с небольшим количеством коллагеновых волокон. Отмечается резко выраженный полиморфизм клеток. Ядра крупные, светлые, с множественными нуклеолами либо гиперхромные, уродливых очертаний. Характерны многочисленные патологические митозы.

Для описания разновидностей рака характерны лимфоплазмоклеточная инфильтрация различной степени выраженности, а также инвазия лимфатических и кровеносных сосудов, наиболее характерная для рака III степени злокачественности.

ОСОБЫЕ ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ РАКА

М е д у л л я р н ы й р а к с лимфоидной инфильтрацией стромы микроскопически состоит из сплошных полей крупных клеток с обильной светлой цитоплазмой и пузырьковидным ядром. Нередко отмечаются

митозы. Строма диффузио инфильтрироваиа лимфоидиыми клетками с примесью плазматических.

Папилляриая карциинома является более поздией стадией развития иеинфильтрирующего сосочкового рака и ие отличается от иего по макро- и микроскопическим призиакам, за исключеиием инфильтрации стромы, которая определяется, как правило, у основаиия папиллярных разрастаиий.

Решетчатый рак (сии.: адеиоидио-кистозиый, криброзиый, розетчатый рак, цилиидрома) встречается крайие редко. Криброзиые структуры иередко определяются при сосочковом, угревидиом раке. Микроскопически решетчатый рак сходеи с цилиидромой слюииых желез, а также с опухолями слизистых желез дыхательиых путей.

Слизистый рак (сии.: коллоидиый, желатииозиый, перстиевидиоклеточиый рак) макроскопически представляет собой четко ограиичеииый от окружающих ткаией узел серого цвета с влажиой желатиозиой поверхиостью иа разрезе. Микроскопически среди массивиых скоплеиий слизи располагаются солидиые или слизистые комплексы моиоморфиых клеток, содержащих в цитоплазме капли слизи. Как разиовидиость слизистого рака описывают также опухоли из перстиевидиых клеток, построеииые по типу скирра. Слизь ШИК-положительиа, содержит иейтральиые и кислые гликозамииогликаиы.

Дольковый ииф ильтративиый рак является более поздией стадией долькового рака in situ. Иивазия может осуществляться разиыми путями. Иногда альвеоляриые структуры долькового иеинфильтрирующего рака увеличиваются без иарушеиия базальиой мембраиы, постепеиио как бы сливаются между собой, образуя гигаитские дольки, разделеииые узкими прослойками соедииительной ткаии. Отмечается потеря оргаиоспецифичиости, и бывшие дольки включаются в очаги иивазивиого роста. В других опухолях иивазивиый рост осуществляется отдельиыми клеточиыми элемеитами, теряющими слизь с альвеолами или железистыми комплексами долькового рака in situ. Клетки расположеиы в виде цепочек в довольио рыхлой соедииительиой ткаии, иногда цепочки клеток образуют характериые коицеитрические структуры вокруг сохраиившихся виутридольковых протоков. Нередко клетки располагаются диффузио, и тогда опухоль весьма иапомииает скирр. Дольковое происхождеиие рака в подобиых случаях удается определить лишь при выявлеиии типичиых альвеоляриых структур долькового рака in situ. Наряду с указаииыми вариаитами иивазивиого рака дольковый рак in situ может служит источииком развития других разиовидиостей инфильтрирующего рака, теряя при этом свои специфические черты.

Болезиь Педжета — особая разиовидиость рака молочиой железы. Для иее характериы экземоподобиое поражеиие кожи соска и развитие опухоли в молочиой железе. Описаиы случаи метастазироваиия в подмышечиые лимфатические узлы в экземоподобиой стадии. Микроскопически в ростковом (мальпигиевом) слое эпидермиса соска обиаруживают характериые крупиые овоидиые клетки (клетки Педжета) со светлой обильиой цитоплазмой и округлым гиперхромиым или бледио окрашеииым ядром, изредка встречаются митозы. В молочиой железе выявляется картииа инфильтрирующего рака протокового или реже долькового происхождеиия. В эпителии крупиых протоков среди клеток рака могут встречаться отдельиые клетки Педжета. Иногда участки инфильтрирующего рака бывают иастолько малы, что остаются иевыявлеииыми.

РЕДКИЕ ФОРМЫ РАКА

К редкнм формам рака относят плоскоклеточный рак н рак с апокрнновой метаплазней. Апокрнннзированный эпнтелнй в раковых опухолях встречается довольно часто. Микроскопнчески это солидио-железнстые ракн.

Различают также анаплазнрованные формы рака: дпффузный (круглоклеточный), веретеиоклеточный, полнморфно-клеточный, гнгантоклеточный. Днффузный рак представлен сплошными полямн однотипных округлых клеток с гиперхромным ядром, которые трудно отличить от клеток злокачественных лимфом. Дифференциальную диагностику отлнчает налнчне очагов мастопатни и сочетанне днффузного рака с другнмн формами рака, чаще со скнрром. Веретеноклеточный рак характеризуется наличнем саркоматозных полей, образованных вытянутымн клетками с эозинофильной цитоплазмой, гиперхромными нлн светлымн овальнымн ядрамн; предполагают миоэпителиальное пронсхождение этих клеток. Полимофно-клеточный рак состоит нз гнгантскнх, иногда многоядерных клеток, сочетающихся с одиоядерными мелкими элементами. В большом колнчестве встречаются патологические митозы.

Изредка прн различных формах рака молочной железы определяют участки хрящевой н миксоматозной тканн, что напомннает строенне смешанных опухолей слюнных желез. У ряда больных (1—2 %) встречается так называемый воспалительный рак (снн.: карцниоматоз молочных желез). В этих случаях днагноз устанавливают на основании клинических симптомов: покраснения, инфильтрации н отека кожи, увеличения и уплотнения всей железы, присоединяющегося отека рукн. Рано поражается вторая молочная железа н появляются метастазы в подмышечных лимфатических узлах. Микроскопически отмечается обычный инфильтрирующий рак, отличительным чертами которого является наличие раковых комплексов в лимфатических сосудах железы н пораженне субпапиллярной зоны кожи. Разновидность воспалительного рака — панцирный рак, для которого характерна инфильтрация экстрамаммарных мягких тканей грудной клетки опухолевыми элементами, растущими на соединительнотканных прослойках и разрушающими дерму. Кожа часто изъязвляется.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МУЖЧИН

Данные экспериментальной и клинической онкологии свидетельствуют об общности этиологических факторов н патогенетических механизмов развития рака молочной железы в женском н мужском организме.

В СССР частота рака молочной железы составляет примерно 1,24 % опухолей у мужчин (0,2 на 100 000), заболевание встречается в соотношении 1:100 среди злокачественных опухолей этого органа. Указывается на более высокий процент заболеваемости раком молочной железы коренных жителей Африки. По отношению ко всем заболевшим раком молочной железы в Сенегале мужчины составляют 3,5 %, в Алжире 3 %, в Малайе 3 %, в Египте 5,1 %, а у негров ряда районов Африки до 10—27 %. Многие авторы подчеркивают связь между белковым го-

лодаием, паразитарнымн заболеваниямн печенн н гормональнымн нарушеннями.

У мужчнн это заболеванне нанболее часто встречается в возрасте 50—70 лет (55—65 лет), т. е. в более старшем возрасте, чем у женщин.

У мужчин встречаются все клннико-гистологнческие формы рака, наблюдаемые у женщин, включая н болезнь Педжета. Исследовання рецепторов стерондных гормонов н опухоли, широко проводимые в последнне годы, показалн высокую завнсимость заболеваемостн рака молочной железы у мужчин от уровня гормонов.

САРКОМА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Это сравнительно редкое заболеванне, составляющее, по данным разных авторов, от 0,6—2 % всех злокачествеиных опухолей молочиых желез [Хазов П. Д., 1968; Ржаиков С. В., 1978; Баженова А. П., 1981; Курбанов Р. Л., Насыров А. Н., 1981]. В молочной железе встречаются практически все формы злокачественных неэпнтелиальных новообразований, но чаще всего опухолн, возиикшне иа фоне так называемых лнстовндных фиброадеиом.

Глава 3
МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Реальный путь улучшеиия результатов леченяя опухолей молочных желез — раиияя, а в ряде случаев доклниическая диагностика. На основаннн результатов ретроспектнвных нсследованнй по прогнознрованию течення рака молочной железы [Fisher В., 1970] в последиие два десятнлетня важным направленнем клиннческой онкологнн призиается ранняя диагностнка н оценка распространеииостн рака молочной железы [Алексаидров Н. Н., 1978]. Решнть этн проблемы можио только прн условнн применения комплексных методов диагностнкн [Ищенко М. П., 1962; Илютенков В. Ю., 1962; Лннденбратен П. Д., 1971; Ермоленко А. А., 1975; Павлов К. А., 1978; Сергеев С. И., 1978; Цешковский М. С., Шубнн Б. М., 1981].

В связи с появленнем новых техннческих средств диагностикн нсследователн должны оценнть ннформатнв-

ность каждого из диагностических методов и клиническую значимость метода, выбрать наиболее оптимальный способ выявления заболевания и определения распространенности процесса.

Значение маммографического исследования неоспоримо велико и доказано опытом многих учреждений, в которых маммографию применяют как в клинической практике, так и при проведении массовых профилактических обследований здоровых женщин [Бальтер С. А., 1965; Антипов С. Г., 1977; Egan R., 1964].

Точность маммографического исследования колеблется от 75 до 94 %. Имеются сообщения о том, что маммография позволяет выявить рак молочной железы за 1—2 года до появления первых клинических признаков [Линденбратен Л. Д., 1981; Gandin O., 1980; Dold O. D., 1981].

Однако маммография имеет ряд недостатков: во-первых, это большая лучевая нагрузка на пациента при проведении исследования [Dold O. D. 1981]; во-вторых, дороговизна метода, сдерживающая проведение массовых профилактических осмотров; в-третьих, низкая разрешающая способность маммографии при выявлении рака молочной железы у женщин моложе 40 лет в связи с плотностью железистой ткани [Dold O. D., 1981; Rayter L., 1981].

Большое внимание уделяют ксеромаммографии, которая имеет большую разрешающую способность по сравнению с маммографией при выявлении небольших опухолей, а также микрокальцинатов. Этот метод также заслуживает внимание из-за его экономичности, обусловленной простотой и дешевизной аппаратуры.

С помощью ультразвукового исследования (УЗИ) удается добиться визуализации опухоли и получить представление о ее локализации и размерах, а также о структуре молочной железы. Об эффективности УЗИ существуют разноречивые мнения. Одни авторы указывают на относительно низкую разрешающую способность метода — 50—60 % [Sickles E. A., 1983], другие более высоко оценивают метод, считая, что его разрешающая способность составляет 80—93 %.

Касаясь перспектив УЗИ, следует указать на значительный прогресс в этой области. Применение множественных трансдюссеров, водной среды, фокусирования на различную заданную глубину и режима исследования от 7,5 до 10 МГц позволяет надеяться, что в будущем

эхография в деле раннего выявления рака молочной железы составит конкуренцию маммографии.

УЗИ следует сочетать с маммографией, причем УЗИ предпочтительнее применять у женщин моложе 30 лет, а в более старшем возрасте следует проводить маммографию.

H. De Gezelle и соавт. (1983) сравнили результаты маммографии и УЗИ при диагностике рака молочной железы. Точность маммографического исследования составила 80,4 %, а УЗИ — 86,3 %. Авторы считают, что сочетанное применение этих методов значительно увеличит процент правильных диагнозов при раке молочной железы.

Однако ультразвуковая томография не обладает достаточной разрешающей способностью при опухолях диаметром менее 1 см. Так, C. Collin и соавт. (1980) сообщают, что наиболее часто допускались ошибки при обследовании больных, у которых были новообразования диаметром менее 2 см, — у 30 %, в то время как при новообразованиях размером более 3 см они отмечены у 3,5 % больных. C. Cole-Benglet и соавт. считают, что новообразования диаметром меньше 2 см распознаются с большим трудом из-за структурной полиморфности (плотности) ткани молочной железы, особенно у женщин в репродуктивном возрасте.

В доклинической стадии рака при выявлении микрокальцинатов разрешающая способность УЗИ ниже, чем маммографии.

В последнее время большое внимание уделяют исследованию молочных желез с помощью инфракрасных лучей.

Метод термографии основан на регистрации изменения температуры кожных покровов над патологически измененным участком. Все патологические процессы в молочной железе сопровождаются изменением температуры и соответственно на термограммах проявляются либо гипо-, либо гипертермическими зонами. Некоторые авторы считают, что не существует разницы температур при доброкачественных и злокачественных процессах [Jsard H., 1972]. Однако другие авторы придерживаются иной точки зрения, полагая, что при доброкачественных опухолях разница кожной температуры над опухолью и на соответствующем участке противоположной железы составляет до 1 °С, а при злокачественных — от 1,5 °С и выше [Богин Ю. Н., 1974].

Термографию с большим успехом использовали в клинических исследованиях [Jsard H. S., Jones C. H., 1972; Shwartz M., 1978], но при отборе больных с бессимптомным раком она оказалась менее результативной [Александров Н. Н., Павлов К. А., 1981; Dord G. A., 1977; Bland K. L., 1981]. Sain-Garsia и соавт. при обследовании больных раком молочной железы наряду с маммографией и пункционной биопсией применяли термографию. При наличии клинических признаков рака молочной железы эффективность термографии достигала 77,6 %, а при их отсутствии — 22,4 %. D. Mottl и соавт. предлагают использовать комбинацию маммографии и термографии: по их данным, при этом эффективность диагностики рака молочной железы повышается до 98 %. A. Lapayowker и соавт. при обследовании 1000 женщин обнаружили совпадение термографического заключения с патологоанатомическим у 65 % больных (цит. по Непесову А. К., 1985).

С. И. Сергеев и соавт. (1978) полагают, что использование термографии открывает определенные возможности в диагностике лимфогенного метастазирования ракового процесса; исключение составляют только парастернальные лимфатические коллекторы, которые всегда выглядят светлыми, гипертермичными ввиду близости сердца и крупных сосудов.

Большое число сообщений посвящено радиоизотопной диагностике рака молочной железы с использованием радиоактивного фосфора (^{32}P). Однако результативность данного метода исследования оценивают поразному [Сергеев С. И. и др., 1978].

Впервые радиоизотопный метод исследования с ^{32}P для диагностики рака молочной железы был применен B. V. Low Beer (1946). Метод основан на том, что наблюдаются существенные различия в содержании фосфора в опухолях и здоровой ткани. Подсчет относительного накопления ^{32}P в тканях производят с помощью газоразрядных либо сцинтилляционных датчиков, которые прикладывают вплотную к коже над пораженным участком. ^{32}P является чистым β-излучателем. β-частицы с максимальной энергией проникают в среде с плотностью 1 г / см^3 на расстоянии до 8 мм, средний пробег их в тканях составляет 3—4 мм.

При наружных локализациях опухоли данный метод довольно эффективен. Однако он может быть рекомендован только в тех случаях, когда опухоль располагает-

ся на глубине не более 0,5 см от поверхности [Сергеев С. И., 1978; Агранат В. З., 1967].

Появление новых датчиков, позволяющих вплотную подойти к опухоли, расположенной в молочной железе на любой глубине, открывает новые возможности для использования ^{32}P в диагностике рака молочной железы.

Особое значение в клинической практике имеет цитологическая диагностика рака молочной железы. Она технически проста, легко выполнима в поликлинических условиях, может быть применена повторно, обеспечивает срочное получение заключений. Способ приготовления препаратов прост, а оснащение лабораторий несложное и недорогостоящее [Агамова К. А., Арзуманян Г. А., 1968]. Безвредность пункции раковой опухоли показали в своих работах многие авторы [Красовская В. П., 1961; Шиллер-Волкова Н. Н., 1964; Hering Ch., 1934; Robbins F. F., 1954].

Частота ошибок при цитологической диагностике рака молочной железы составляет 2—40 % [Агамова К. А., 1968; Сергеев С. И., 1978; Hering Ch., 1974]. Основной причиной, по которой не удается распознать рак, являются неудачи при получении пунктата, особенно часто отмечающиеся у больных раком молочной железы I стадии. Так, по данным [Сергеев С. И., 1978], частота подобных неудач составляет 25,5 %, велико в этой группе и число предположительных заключений — 20,8 %.

Следовательно, используя комплекс диагностических методов, можно добиться высокой точности при выявлении рака молочной железы. Так, по данным V. Michalow (1961), проведение наряду с клиническим обследованием маммографии и термографии позволило повысить точность диагностики до 98 %.

Проблема ранней диагностики тесно связана с оценкой распространенности процесса, поскольку выбор оптимального способа лечения зависит от правильного установления диагноза. Эффективность методов диагностики лимфогенного метастазирования оценивают по-разному [Гельфгот М. М., 1969; Дуда Я. С., 1970; Редер К., 1971; Винтергальтер, 1974; Абишева А. Б., 1976; Павлов А. С., Попов В. И., 1976; Розанов И. Б., 1976; Зедгенидзе Г. А., 1977; Даценко В. С., 1979; Гогоберидзе Д. А., 1980; B. Leborque, 1965; Bronskill M., 1979; Christensen B., 1980; Boak J. K., 1981; Siddon D., Robert J., 1982].

При раке молочной железы метастазы чаще всего

обнаруживают в подмышечных лимфатических узлах. Однако, несмотря на их доступность для клинического исследования, процент диагностических ошибок все еще велик, причем приблизительно с одинаковой частотой наблюдается как гипо-, так и гипердиагностика метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов [Холдин С. А., 1966; Даценко В. С., 1972].

J. B. Kinmonth (1952) применил в клинической практике прямую цветную лимфографию для оценки состояния подмышечно-подключичных лимфатических узлов. Он выделял из клетчатки лимфатический сосуд, пунктировал его и вводил водорастворимое контрастное вещество. Задолго до него, в 1928 г., советскому исследователю А. С. Золотухину удалось получить рентгеновское изображение лимфатической системы лапки лягушки. После этого многие исследователи изучали возможности этого метода [Привес М. Г., 1938; Hudack S. S., 1933; Drinkers C. K., 1934; Walker L. A., 1950; Kaindle F., 1960; Fischer A. M., 1959; Wallace S., 1961]. С 1964 г. прямую лимфографию стали широко применять в клинической практике отечественные исследователи [Лукьянченко Б. Я., 1964, 1966; Попов В. И., 1967].

Метод радиоизотопной лимфосцинтиграфии основан на том, что метастатически измененные лимфатические узлы в отличие от нормальных частично или полностью теряют способность накапливать изотоп, поэтому на сцинтиграммах выявляются дефекты наполнения.

Данные об эффективности лимфосцинтиграфического исследования при выявлении метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов при раке молочной железы разноречивы, достоверность их колеблется от 55 до 91 % [Даценко В. С., 1972; Ермоленко А. А., 1975; Островцев Л. Д., 1982; Christensen B., 1980; Boak J. K., 1981]. На накопление изотопа в лимфатических узлах могут оказывать влияние не только метастатические изменения, но также воспалительные процессы и предшествующее лечение: лучевая терапия, химиотерапия [Michalow V., 1968; Flammia M., 1983].

В настоящее время для радиоизотопной лимфосцинтиграфии пораженных метастазами подмышечных лимфатических узлов при раке молочной железы, помимо ^{198}Au, используют ^{99m}Tc, который вводят под кожу непосредственно вблизи опухоли или в межпальцевые

промежутки на тыльной поверхности кисти [Charistensen B., 1980; Boak J. K., 1981].

По мнению большинства исследователей, метод радиоизотопной лимфосцинтиграфии несложен, безопасен, не дает осложнений и может быть применен у всех больных [Даценко В. С., 1981; Островцев Л. Д., 1982; Beonskill M., 1979; De Gezelle H., 1980].

Наиболее трудна дооперационная диагностика метастатического поражения парастернальных лимфатических узлов. Недоступные прямому осмотру и пальпации, эти лимфатические узлы привлекают пристальное внимание ученых. Уже в 1918 г. E. Stibb провел детальное анатомическое исследование парастернального пути оттока лимфы, изучил локализацию лимфатических узлов по ходу внутригрудных сосудов. Еще бо́льшую ясность в вопрос о значении парастернального пути лимфооттока при раке молочной железы внесли B. Soerensen (1951), E. Dahl Iversen (1969) и R. S. Handlye (1972). При исследовании парастернальных лимфатических узлов при раке молочной железы в них были обнаружены метастазы примерно у 60 % больных при локализации опухоли в медиальной половине и только у 20 % при поражении латеральной половины [Handley R. S., 1947].

Парастернальный лимфатический коллектор образован цепочкой узлов, расположенных по ходу внутренних грудных сосудов в футляре между межреберными мышцами и внутригрудинной фасцией от первого до пятого межреберья. Число лимфатических узлов в межреберьях непостоянно — от 1—2 до 3—8 [Холдин С. А., 1975; Stibbe E. P., 1918; Soerensen B. B., 1951]. Лимфатические узлы расположены преимущественно в первом, втором и третьем межреберьях. Большинство парастернальных лимфатических узлов имеет небольшой диаметр — от 0,1 до 0,5—1 см, но могут достигать и 2 см [Наркевич Ф. В., 1972; Холдин С. А., 1975; Сапин М. Р., Шведавченко А. И., 1981].

К 1954 г. H. Redon и J. Lacouer представили результаты 100 расширенных мастэктомий, при которых удаляли парастернальные узлы. К тому времени они собрали в литературе уже около 800 сообщений о мастэктомиях, сопровождающихся удалением парастернальных лимфатических узлов, которые у 27 % больных содержали метастазы. При этом у 29 (4,7 %) больных оказались пораженными только парастернальные коллекторы. Сами авторы также обнаружили метастазы в парастернальных

лимфатических узлах, у 26 % больных при медиальной и центральной локализациях опухоли и в 15 % — при латеральной [Redon H., 1954].

По мнению E. Caceres (1963), при сравнительно ограниченных операбельных формах рака метастазы в парастернальных лимфатических узлах можно обнаружить у каждой 5-й больной, по данным M. Margotoni (1963) — — у каждой 4-й, по сведениям M. Margotoni (1963) и C. Haagensen (1969) — у каждой 3-й, по материалам С. А. Холдина и Л. Ю. Дымарского (1965) — у каждой 3-й больной с медиальной и центральной локализацией опухоли.

Широко известен метод чрезгрудинной флебографии, используемый для выявления поражения метастазами парастернальных лимфатических узлов. О применении этого метода в клинической практике и его информативности сообщали много авторов [Дымарский Л. Ю., 1965; Даценко В. С., 1972; Илюхин С. А., 1973; Едемский Ю. И., 1976; Павлов А. С., 1978; Nakalkha P. L., 1980; Островцев Л. Д., 1982].

Частота изменений на флебограммах непостоянна и колеблется в пределах от 20 до 55 % [Дымарский Л. Ю., 1965; Даценко В. С., 1972]. Число ошибочных заключений, как в сторону гипер-, так и гиподиагностики, не превышает 8—10 % [Дымарский Л. Ю., 1965; Даценко В. С., 1972; Navalkha P. L., 1980].

К недостаткам метода относится невозможность проведения обследования при наличии ряда противопоказаний, среди которых заболевания почек, печени, изменения миокарда, высокая индивидуальная чувствительность к препаратам йода и др. [Корсунский В. Н., 1971].

В последние годы разработан метод радиоизотопной лимфосцинтиграфии парастернальной области с применением коллоидного золота ^{198}Au. Изучению информативности этого метода исследования посвятили свои работы K. A. Hultborn (1955) и V. Michalow (1968).

Метод основан на возможности транспорта коллоидных частиц ^{198}Au, введенных подкожно в регионарные для данной области лимфатические узлы. Задержка радиоактивных коллоидных частиц в лимфатических узлах позволяет определить их с помощью обычных сканирующих систем.

Впервые сцинтиграфию парастернальных лимфатических узлов с применением коллоидного ^{198}Au произвели

A. Rossi и соавт. (1978). Аиализ сцинтиграмм показал, что при отсутствии метастатического поражеиия лимфатических узлов препарат равиомерио иакапливается с обеих сторои грудины. При развитии метастазов в лимфатических узлах иа поражеиной стороне отсутствует иакоплеиие препарата. Большое вииманиие этому методу уделили в своих исследованиях Л. Д. Островцев (1971) и С. А. Илюхии (1973), отметив при этом, что ^{198}Au часто располагается атипичио и иередко остается иа месте введеиия.

Использоваиие ^{99m}Tc позволило зиачительио улучшить результаты иепрямой лимфографии и умеиьшить продолжительиость исследования, так как после введеиия ^{99m}Tc ои иакапливается в лимфатических узлах через 2—3 ч [Kaplan W. D., 1979; Boak J. K., 1981; Siddon Robert L., 1982]. Достоверность даниых радиоизотопиой лимфосцинтиграфии, по сведеииям разных авторов, колеблется от 50 до 98 % [Гогоберидзе Д. А., 1980; Островцев Л. Д., 1982].

Таким образом, практически все методы исследования имеют достоиислва и иедостатки, поэтому комплексиое их использоваиие помогает клиииицистам установить правильный диагиоз и провести рациональиое лечение больиых.

А. К. Непесов (1985) подробио изучил методы выявлеиия рака молочиой железы, проведя обследоваиие 146 больных с опухолью I—III стадии, и выявил, что достоверность маммографического исследоваиия составила 89,7 ± 2,5 %. Использование термографического исследования при обследовании 115 больных раком молочиой железы I—III стадии позволило устаиовить, что достовериость даниого метода составила 86,1 ± 3,2 %. При этом так же, как и при маммографическом исследовании, ошибки в осиовном иаблюдаются в иачальиых стадиях заболеваиия. При раке III стадии достовериость термографического исследоваиия составила 95,1 ± 2,8 %. Отмечено более четкое выявление с помощью термографического исследования рака Педжета. К достоиисшвам метода отиосятся быстрота, иесложиость, экономичность, а главиое, безвредиость исследования, что позволяет использовать его при динамическом иаблюдении за опухолью.

Цитологическое исследованние проведено у 146 больных. Процент ошибочных заключений составил 11,6 %, а предположительиых — 18,5 %. Столь высокая частота

ошибочных и предположительных заключений объясняется прежде всего получением некачественного материала. При неудачной попытке получить пунктат редко делали повторные пункционные биопсии; при распространенных формах заболевания производили все более широко входящую в практику трепанобиопсию, позволяющую определить гистологическую структуру опухоли, в начальных стадиях заболевания — секторальные резекции со срочным гистологическим исследованием.

Комплексное использование диагностических методов позволяло установить правильный диагноз рака молочной железы в 94,5 ± 1,9 % случаев. При этом наиболее важным является применение комплексного подхода при выявлении начальных стадий заболевания. С целью повышения возможностей радиофосфорной диагностики злокачественных опухолей разработан внутритканевый полупроводниковый игольчатый бета-зонд. Достоверность диагностики при использовании этого зонда составила 96 ± 2,6 % [Непесов А. К., 1985].

При определении размеров опухоли наиболее достоверным методом исследования является УЗИ, достоверность которого составляет 90,4 ± 4,1 %. Комплексное применение пальпации, маммографии, ультразвуковой томографии позволяет точно определить размеры опухоли при раке молочной железы в 96 ± 2,7 % случаев.

Для выявления поражения подмышечных лимфатических узлов при раке молочной железы в период обследования приемлемым и доступным является пальпаторный метод исследования.

С наибольшей долей вероятности уточнить возможность поражения подмышечных лимфатических узлов позволяет прямая контрастная лимфография, при которой достоверность заключений составила 75,8 ± 7,5 %.

При термографическом исследовании, которое проводят с целью выявления поражения подмышечных и парастернальных лимфатических узлов, определяют наличие «горячего сосудистого дренажа», идущего от опухоли к регионарному коллектору, а дополнительным признаком поражения подмышечного коллектора является гипертермия в подмышечной области (свыше 0,5 °C).

Наиболее простым, информативным и доступным методом выявления парастернальных метастазов в дооперационном периоде является непрямая радиоизотопная лимфосцинтиграфия:

а) нормальное распределение радиофармпрепарата в

обеих цепочках парастернальных лимфатических узлов при проведении исследования может указывать в 86,9 ± ± 7,2 % наблюдений на отсутствие метастатического поражения и других патологических изменений в лимфатических узлах парастернальной области;

б) отсутствие накопления радиофармпрепарата в цепочке парастернальных лимфатических узлов на пораженной стороне в 73,1 ± 8,7 % наблюдений может указывать на различные изменения в лимфатических узлах, включая и метастатические;

в) при отсутствии накопления препарата в парастернальном лимфатическом коллекторе с обеих сторон требуется повторное исследование с целью исключения технической ошибки, а повторное получение аналогичных результатов может указывать на поражение лимфатических узлов в обеих парастернальных цепочках.

Визуальный осмотр парастернальных лимфатических узлов с помощью разработанной в ВОНЦ АМН СССР методики — ретростерноскопии — можно успешно применять в клинической практике как самостоятельно, так и как дополнительный метод в комплексе с термосцинтиграфическим исследованием. Обычно разрез кожи и подкожной жировой клетчатки при ретростерноскопии проводят во втором межреберье кнаружи, начиная от соответствующего края грудины, длина его 2 см. По рассечении по ходу волокон большой грудины мышцы и межреберной мышцы попадаем в загрудинное пространство с расположенными там внутригрудными сосудами и лимфатическими узлами. Сосуды отдельно лигируют и пересекают. Далее в образованный тоннель вводятся фибробронхоскоп фирмы «Olimpus», позволяющий осмотреть все загрудинное пространство и произвести биопсию для морфологической верификации. Подобную процедуру можно выполнить во время операции и после нее.

К дополнительным методам следует отнести определение ферритиннесущих лимфоцитов.

D. M. Marcus и соавт. (1975) обнаружили субпопуляцию Т.-лимфоцитов, несущих поверхностный ферритин, у больных раком молочной железы в ранних стадиях.

В ВОНЦ АМН СССР с помощью цитотоксического теста, использованного для определения ферритиннесущих лимфоцитов, установлено, что частота данной популяции варьирует от 0 до 16 %, она обнаружена у 45 из 76 больных заболеваниями молочной железы. Высокий процент (6—16) ферритиннесущих лимфоцитов выявлен

прн иачальиых стадиях (I—IIA). Такой показатель выявлеи у 80 % больных даииой группы. Прн распростраиенном процессе (IIб, IIIб, IIIв) процеит ферритиинесущнх клеток у 97,4 % больных был ииже 6 н в среднем составлял около 2. У обследоваииых в качестве коитроля доноров (благополучиые в оикологическом отиошеини жеищниы) ферритнннесущне лнмфоцнты не выявлеиы.

Этн данные свидетельствуют о возможиости использоваиия теста по определенню феррнтнниесущей популяции лимфоцнтов в начальиых стаднях рака молочиой железы [Кадагидзе З. Г., 1981].

Изучение особениостей клеточной кииетнки опухолевых клеток (в биоптатах опухолевой тканн с помощью метода протоковой лазерной цнтометрнн) показало, что содержаине ДНК и РНК в опухолевых клетках зиачительно повышено и завнснт от степени злокачественностн. Прн исследованни нуклеиновых кнслот до, в процессе н после лечения можио точио определнть количество пролнферирующих клеток илн клеток, иаходящнхся в покое, что служнт дополинтельиым прогиостическнм прнзиаком.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МУЖЧИН

Особой формой опухолей молочиых желез является рак молочиых желез у мужчни. Недостаточиое зиакомство врачей с раннимн прнзнакамн болезнн, малая осведомлеиность мужского иаселеиия прнводят к тому, что, по данным ВОНЦ АМН СССР, леченне 46 % мужчни, больиых раком молочной железы, иачниают в первичионеоперабельных стаднях заболевания.

Случаи запущениого рака молочной железы у мужчнн связаны с иедостаточио винмательным отиошеинем к себе со стороиы пацнентов, малозиакомых илн вообще иезиакомых с ранними проявлеииями этого заболеваиия, а также с отсутствием необходнмой оикологической иастороженности врачей. Врачам общей лечебиой сетн, особеиио урологам и терапевтам, целесообразио осматрнвать молочиые железы мужчни старше 50 лет. Особеиио об этом иужио помннть во время проведения профнлактическнх осмотров. Оикологнческн иастороженный врач в значнтельной степенн гарантнрован от выбора ошибочной тактнкн лечеиия.

Днагиостика рака молочной железы у мужчни основывается как на клнннческнх прнзиаках, так н иа результатах дополнительных исследоваиий: рентгеиологическо-

го, цитологического исследования выделений из соска, пунктата из опухоли, отпечатков с поверхности язвы, биопсии со срочным гистологическим исследованием.

В трудных случаях диагностики показаны ампутация молочной железы и срочное гистологическое исследование, после проведения которого решают вопрос об окончательном объеме операции. Не рекомендуется производить секторальные резекции молочных желез у мужчин или удалять только опухолевый узел с целью биопсии.

Диагностика первичного опухолевого поражения молочных желез должна быть комплексной, основанной на клинических данных, сведениях, полученных при термографии, маммографии, ультразвуковом исследовании и подкрепленных результатами цитологического анализа. Использование всех этих методов позволяет установить точный диагноз более чем у 95 % больных. При определении распространенности опухолевого процесса в пределах зон регионарного метастазирования могут быть использованы методы клинического, радиоизотопного исследования с различными индикаторами и рентгенологические методики вплоть до ретростерноскопии с последующим морфологическим исследованием биоптатов.

Определение гормонального профиля, уровня рецепторов стероидных гормонов в опухоли позволяет определить гормоночувствительность опухоли и выработать оптимальную схему гормонотерапии.

Глава 4

ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РЕЦЕПТОРОВ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ В ОПУХОЛИ, СОДЕРЖАНИЯ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ И МАРКЕРОВ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА В КРОВИ ПРИ ОПУХОЛЯХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В течение многих лет для определения чувствительности больных раком молочной железы к эндокринной терапии использовали некоторые клинические особенности течения заболевания: локализацию метастазов, длительность ремиссии, реакцию на проводившуюся ранее эндокринную терапию и т. д.

Открытие специфических гормональных рецепторов эстрогенов (РЭ) в раковых опухолях молочной железы позволило подойти к пониманию механизма действия

различных видов эндокринной терапии и использовать определение их уровня для выявления чувствительности опухоли к данному виду лечения [Korenman S., 1970; Jensen E., 1971].

Первые же исследования показали, что при наличии определенной концентрации РЭ в опухоли на эндокринную терапию отвечают 55—60 % больных, тогда как при отсутствии РЭ — лишь 5—8 % [Holdaway J., 1978, 1980, 1983].

K.B. Horwitz (1975) высказал предположение о наличии в опухоли молочной железы рецепторов прогестерона (РП). Синтез прогестерона стимулируется непосредственно эстрогенами, которые проявляют свое действие, связываясь с соответствующими цитоплазматическими рецепторами и танслоцируясь в ядро. При одновременном присутствии в опухоли РЭ и РП повышается ее чувствительность к эндокринной терапии, что служит ценным критерием при отборе больных для проведения данной терапии [Dao T. L., Nemoto T., 1980]. В последующем в опухоли молочной железы были обнаружены рецепторы андрогенов (РА) [Lippman M., 1979, 1980]. Некоторые опухоли молочной железы оказались глюкокортикоидозависимыми. Рецепторы глюкокортикостероидов (РГ) в опухолях молочной железы встречаются примерно у 50 % больных [Allegra G., Lippman M., 1979, 1980].

После открытия рецепторов были получены данные об их структуре, свойствах, взаимосвязи с другими признаками опухолевого роста. Рецепторы стероидных гормонов в опухоли молочной железы были обнаружены не только у женщин, но и у мужчин с заболеваниями молочной железы [Leclereg J., 1977]. В ряде сообщений указывалось на отсутствие корреляции между гистологическим строением и эстрогенсвязывающей способностью опухоли [Colin C., 1980], хотя имеются данные о том, что в недифференцированных опухолях уровень РЭ ниже [Kenneth C., 1980], чем в дифференцированных. Предварительно проведенное лечение также может стать причиной неадекватной оценки РЭ-статуса больных. Существуют разногласия по вопросу о том, снижается ли уровень рецепторов под влиянием предварительно проведенных облучений и химиотерапии [Burke K., Jensen E., 1980]. У 50—70 % больных, у которых в опухолях содержались РЭ, отмечена объективная ремиссия после эндокринной терапии [Maas H., 1972; Engelesman C., 1973].

Наличие рецепторов различных гормонов в одной клетке позволило использовать изменение содержания рецепторов прогестерона, глюкокортикондов и андрогенов для более адекватной оценки гормональной чувствительности опухоли. Процент ремиссий после эндокринной терапии при наличии нескольких видов рецепторов повысился до 70—80 % [Persijn J., 1975; Maas H., 1983].

Вместе с тем анализ рецепторного статуса показал, что у некоторых больных отсутствует корреляция между уровнем РЭ и ответом опухоли на эндокринную терапию: 30—40 % больных, у которых в опухолях содержались РЭ, не реагировали на лечение, в то время как при отсутствии рецепторов у 8—10 % больных отмечалась реакция на эндокринную терапию [Horwitz et al., 1975; Samaan N., 1981]. Присутствие РЭ повышало чувствительность опухоли к гормональной терапии, что явилось ценным критерием при отборе больных для лечения [Manni A. et al., 1980].

Несмотря на это, не обнаруживается полная корреляция между присутствием рецепторов гормонов и ответом опухоли на эндокринную терапию. Как известно, 30—35 % больных с рецепторположительными опухолями не реагируют на лечение, в то время как у 5—8 % больных с рецептороотрицательными опухолями обнаруживается чувствительность к соответствующей гормонотерапии. Имеется несколько объяснений данного несоответствия. Большинство авторов связывают его с гетерогенностью опухоли, т. е. существованием в опухоли двух различных клеточных популяций: чувствительных и устойчивых к действию гормонов. При исследовании рецепторов только на одном участке опухоли с выраженной гетерогенностью не всегда выявляется истинное соотношение этих популяций, в связи с чем полученные значения содержания рецепторов не полностью отражают чувствительность опухоли к эндокринной терапии [Tilley W. D., 1978; Silfversward C., 1980; Poulsen H., 1981].

Многочисленные клинические наблюдения позволяют утверждать, что РЭ-статус опухоли непостоянен и изменяется как при отсутствии лечения (в зависимости от концентрации эндогенных канцерогенов), так и под влиянием лучевой, химио- и гормонотерапии [Di Carlo F. et al., 1978; La Grotta I. et al., 1979]. Не исключено, что анализ этих изменений поможет в некоторой степени объяснить причину нечувствительности некоторых рецепторэстрогенположительных (РЭ+) опухолей к эндокрин-

ной терапии и ремиссию рецепторэстрогенотрицательных (РЭ—) опухолей при данном виде лечения.

Различные виды лечения (лучевое, химиотерапия) могут влиять на рецепторный состав опухоли. С этих позиций представилось важным исследовать зависимость рецепторного состава опухоли от концентрации в крови некоторых эндогенных гормонов и гистологической структуры опухоли, а также изучить влияние различных видов терапии на уровень рецепторов стероидных гормонов.

Роль рецепторов стероидных гормонов в определении прогноза заболевания изучена в основном применительно к РЭ [Cooke T., 1979; Samoau N., 1981; Growe J., 1982; Brooks G., 1983].

Для изучения уровня рецепторов стероидных гормонов при раке молочной железы в отделении опухолей молочных желез ВОНЦ АМН СССР была разработана и внедрена методика получения биоптата с помощью оригинального инструмента — «трепаниглы»[1], который является модификацией иглы Палинка.

Трепанобиопсия с помощью предложенной иглы несложна, не вызывает осложнений и легко переносится больными. При проведении трепанобиопсии соблюдаются принципы антибластики — благодаря электрокоагуляции раневого канала. Полученный биоптат представляет собой столбик ткани массой 200—500 мг, что позволяет провести полноценное гистологическое исследование и определение уровня рецепторов стероидных гормонов. Возможность использования биоптатов опухоли молочной железы для определения уровня рецепторов мы попытались доказать путем сопоставления содержания рецепторов в биоптатах и операционном материале у нелеченых больных (трепанобиопсию производили перед операцией). Результаты исследований показали, что у 82,2 % больных качественные характеристики РЭ, РП, РГ и РА в биоптатах и операционном материале совпадали. Расхождение результатов наблюдалось только при невысоких уровнях рецепторов (от 12,5 до 21,7 фмоль/мг). Точность определения гистологической структуры опухоли составила 96,8 %, что лишь незначительно уступает диагностическим возможностям секторальной резекции, но трепанобиопсия выгодно отличается от нее просто-

[1] Удостоверение на рационализаторское предложение от 28.01.82, № 483А, выданное ВОНЦ АМН СССР.

той выполнения в условиях стационара и поликлиники.

Определение уровня рецепторов стероидных гормонов осуществляли в лаборатории клиической биохимии ВОНЦ АМН СССР по общепринятому методу конкурентного связывания и использования угля, покрытого декстраном. Границей рецепторположительности считали уровень рецепторов, равный 10 фмоль/мг.

Сравнение концентраций рецепторов стероидных гормонов в материале, полученном при трепанобиопсии и во время операции, показало, что процент совпадения рецепторного статуса довольно высок для всех видов рецепторов и колебался от 77,8 до 87,5. Полученные данные убеждают в том, что с помощью предложенного метода трепанобиопсии можно получить данные об истинном содержании рецепторов в опухоли. Это позволяет начать гормональную терапию в комплексе с другими видами лечения до радикальной мастэктомии или в случае необходимости одновременно с последней производить овариэктомию.

Определение уровня рецепторов стероидных гормонов в биоптатах опухоли проведено у 202 больных раком молочной железы III стадии, находившихся на лечении в отделении опухолей молочных желез ВОНЦ АМН СССР. У большинства больных (61 %) в первичных опухолях содержались РЭ в концентрации от 10 до 200 фмоль/мг. РП выявлены у 47,5 % больных и чаще (у 72,3 %) определялись в опухолях (РЭ+), что подтверждало эстрогенную зависимость от синтеза прогестерона. РГ и РА обнаруживали в опухолях реже (у 45,1 и 32,9 % больных соответственно).

Концентрации РЭ и РП в метастазах в лимфатических узлах, удаленных во время мастэктомии, у 75—85 % больных соответствовали таковым в первичной опухоли. Эти данные дают основание в случае необходимости использовать рецепторный статус метастатических лимфатических узлов для решения вопроса о проведении эндокринной терапии, а также рассчитывать на успех лечения не только первичной опухоли, но и метастазов.

Изучение степени дифференцировки опухоли на основе морфологических признаков и определение в них содержания рецепторов стероидных гормонов показало, что в большинстве случаев выявляется I и II степени злокачественности опухолей РЭ+, РП+ и РГ+. При III сте-

пени дифференцировка лишь 29,4 % опухолей содержали РЭ и 11,8 % — РП.

Обиаружена зависимость рецепторного статуса опухоли от возраста и менструальной фуикции женщин. Самый высокий уровеиь РЭ и РП ($73,3 \pm 14,6$ и $97,9 \pm 20,9$ фмоль/мг) наблюдался у больиых старше 60 лет, самый низкий ($22,9 \pm 3,03$ и $38,4 \pm 0,3$ фмоль/мг) — у жеищин в возрасте 20—40 лет. Различия статистически достоверны ($p < 0,05$).

Процент опухолей РЭ+ был достоверио выше у больных, иаходившихся в менопаузе, опухоли РП+ встречались примерно с одинаковой частотой у меиструировавших женщин и находившихся в менопаузе, однако отмечена теиденция к увеличению коицеитрации РП в последией группе больных. Уровень РГ и РА был одинаков у женщии репродуктивиого возраста и находившихся в менопаузе.

При анализе рецепторного статуса опухоли по двум видам рецепторов у больиых с различной меиструальной фуикцией также были получеиы неодиозначиые результаты. Процент опухолей РЭ+, РП+ и РЭ+РП— был выше в группе больных, иаходившихся в меиопаузе, соответствеиио опухоли РЭ—РП— чаще встречались у менструирующих женщин. У женщин репродуктивиого возраста наибольшая концентрация РЭ и РП отмечена в период фолликулиновой фазы.

Установленное некоторыми авторами повышеиие частоты определения опухолей РЭ+ с увеличеиием продолжительности менопаузы в иаших исследоваииях не иашло подтверждения. Не обнаружеио каких-либо закономерностей в измеиении концеитрации РЭ в зависимости от длительиости менопаузы. Процент опухолей РП+ увеличивался соответствеино увеличению продолжительности меиопаузы.

Для того чтобы установить взаимосвязь между рецепторами и гормоиами, мы вначале проанализировали уровень рецепторов в зависимости от фазы меиструального цикла. Как известио, такая зависимость существует. Исходя из положеиия, согласно которому колебания уровия РЭ и РП в опухолях больиых с различным меиструальиым статусом могут быть обусловлеиы измеиениями коицеитрации эстрадиола и прогестероиа, проведено сопоставлеиие результатов исследоваиия рецепторного статуса опухоли и уровня соответствующих гормонов в крови 119 больиых. Коицентрацию гормонов в крови опреде-

ляли радиоиммунологическим методом с использованием наборов реакторов фирмы «CIS International» (Франция) одновременно с исследованием уровня РЭ и РП в биоптатах опухоли.

Как считает S. Saer (1978), содержание рецепторов в опухоли зависит от концентрации эстрадиола в сыворотке крови, которая изменяется на протяжении менструального цикла. В течение ранней пролиферативной фазы эстрадиол стимулирует синтез РЭ, повышенная концентрация эстрадиола в течение поздней пролиферативной фазы продолжает стимулировать синтез РЭ, но в связи с увеличением количества связанных эстрадиолом РЭ уровень цитоплазматических РЭ в этой фазе менструального цикла снижается. Повышение концентрации прогестерона после начала овуляции вызывает снижение уровня РЭ в лютеиновой фазе [Heise E., 1982].

Все эти факты теоретически подтверждают зависимость уровня рецепторов в опухоли от концентрации гормонов в крови. Концентрация эстрадиола оказалась достоверно выше при РЭ— опухолях. Поскольку синтез РП зависит от концентрации эстрогенов [Horwitz K., 1975], мы сравнили уровни эстрадиола в крови при опухолях РП+ и РП—; в первом случае уровень эстрадиола достоверно выше. Однако у больных, находившихся в менопаузе (первая группа) мы не обнаружили такой закономерности, но еще раз убедились в том, что повышенный уровень РЭ у этих женщин связан с более низкой концентрацией эстрадиола в крови по сравнению с менструирующими (вторая группа).

Концентрация эстрадиола в крови менструирующих женщин с опухолями РЭ+ молочной железы была достоверно выше, чем у больных, находившихся в менопаузе ($p < 0,025$). Достоверные различия в концентрации гормона наблюдались при опухолях РЭ+ и РЭ— в обеих группах больных ($p<0,01$). Концентрация прогестерона была одинаковой при опухолях РП+ и РП— у пациенток обеих групп. Однако, если сравнить уровень гормона у больных репродуктивного возраста и находившихся в менопаузе только с опухолями РП+, то он окажется ниже при менопаузе ($p<0,001$). При анализе концентрации эстрадиола в различные фазы менструального цикла отмечено, что наиболее высокая концентрация РЭ в овуляторной фазе сочеталась с повышением уровня гормона в крови.

Приведенные данные свидетельствуют о существова-

нии обратной зависимости между уровнем РЭ и РП в опухолях и концентрацией соответствующих гормонов в крови. Можно полагать, что низкий уровень РЭ в опухоли у менструирующих больных обусловлен «оккупацией» рецепторов эндогенным эстрадиолом, концентрация которого в крови этой группы пациенток выше, а увеличение числа опухолей РЭ+ у находившихся в менопаузе больных обусловлено дефицитом гормона в крови и наличием свободных мест в опухоли. В связи с установленной корреляцией между уровнем РЭ и РП и концентрацией эстрадиола и прогестерона в крови оценку рецепторного статуса опухоли необходимо осуществлять одновременно с определением концентрации соответствующих гормонов в крови.

После лучевой терапии у менструирующих женщин концентрация эстрадиола при опухолях РЭ— и РП снизилась и стала такой же, как при опухолях РЭ+ и РП. Как было установлено раньше, лучевая терапия способствует снижению уровня рецепторов. Очевидно, низкая концентрация эстрадиола в крови при опухолях РЭ+ после перехода их в РЭ— изменилась и привела к снижению общей концентрации эстрадиола при опухолях РЭ— после лечения.

В результате химиотерапии уровень эстрадиола в крови стал выше при РЭ+ опухолях, что можно объяснить обратным процессом селекции опухоли, наблюдаемой при химиотерапии. Кроме того, у $^1/_3$ менструирующих больных в разные сроки после окончания химиотерапии развилась аменорея, и их гормональный профиль соответствовал таковому у больных, находившихся в естественной менопаузе. Это убеждает в том, что изменения уровня рецепторов, вызванные различными видами лечения, произошли не вследствие изменения гормонального профиля (поскольку четкая связь рецепторов с гормонами оказалась утерянной), а, возможно, связаны с терапевтическим патоморфозом опухоли или изменением пролиферативного пула.

Мы считаем, что при оценке уровня рецепторов в каждом конкретном случае необходимо учитывать менструальный статус женщины, особенно при пороговых концентрациях рецепторов.

У 162 больных проведено определение уровня рецепторов стероидных гормонов в динамике: до лечения (по материалам трепанобиопсии) и после применения различных видов предоперационной терапии (в определен-

Таблица 1. Распределение больных по видам предоперационного лечения

Группа больных	Число больных	
	абс.	%
Первая	61	38,4
Вторая	17	10,3
Третья	14	8,5
Четвертая	15	9,1
Пятая	55	33,7
Всего ...	162	100,0

ном материале). Полученные данные представлены в табл. 1.

Программа лечения включала несколько вариантов предоперационной терапии, наиболее часто используемых в отделении опухолей молочных желез ВОНЦ АМН СССР. В первой группе (61 больная) проводили дистанционную гамма-терапию на опухоль и все зоны регионарного метастазирования, включая парастериальные лимфатические узлы. Разовая очаговая доза составила 5 ГР в условиях динамического фракционирования дозы. При четырехкратном облучении суммарная очаговая доза равнялась 20 Гр, что эквивалентно 31 Гр обычного фракционирования. Оперативное вмешательство обычно осуществляли на следующий день после окончания лучевого лечения.

Во вторую группу вошли 17 больных, предоперационное лечение которых заключалось в одновременном проведении лучевой терапии в том же режиме и двух сеансов СВЧ-гипертермии.

Третью группу составили 14 человек, которым до операции проводили лучевую терапию в режиме обычного фракционирования на все пути регионарного лимфооттока и молочную железу. Облучение осуществляли по расщепленному курсу (по радикальной программе) в два этапа с интервалом 2—3 нед между ними. За это время стихала лучевая реакция, нормализовались показатели крови, что давало возможность подвести локально к очагу 70 Гн. На первом этапе в зону облучения включали молочную железу и регионарные зоны метастазирования: подмышечную, над- и подключичную области.

Облучение прерывали на дозе 40 Гр. Затем продолжали облучение молочной железы в дозе 70 Гр и метастазов в подмышечной области в дозе 50 Гр, в объем облучения включали зоны субклинического метастазирования — парастернальную область, доза облучения которой составляла 30 Гр. Оперативное вмешательство выполняли через 4—5 нед после окончания лучевой терапии.

В четвертой группе, состоявшей из 15 больных, было проведено химиолучевое лечение. Чаще всего применяли схему VAM: 1-й день — винкристин 1,5 мг/м^2 внутривенно, 2-й день — адриамицин 50 мг/м^2 внутривенно капельно, 3-й день — метотрексат 40 мг/м^2 внутривенно. В процессе лечения проводили три — четыре курса химиотерапии с 3-недельным перерывом. Лучевое лечение заканчивали после подведения к молочной железе суммарных очаговых доз 65—70 Гр, к зонам регионарного метастазирования большими полями — 45 Гр, через 3 — 4 нед после стихания лучевой реакции больных оперировали.

В пятую группу вошли 55 больных получавших до операции полихимиотерапию по схеме VCAF: винкристин, адриамицин, 5-фторурацил и циклофосфан. Предоперационное лечение состояло из трех 5-дневных курсов с 3-недельным перерывом.

Методика полихимиотерапии: 1-й день — 1 мг/м^2 винкристина внутривенно и 1000 мг/м^2 5-фторурацила внутривенно, 2-й день — 40 мг/м^2 адриамицина внутривенно капельно, с 1-го по 5-й день циклофосфан по 150 мг/м^2. Через 14—20 дней после третьего курса производили радикальную мастэктомию.

Влияние лучевой терапии на рецепторы стероидных гормонов зависело от дозы облучения. При лучевой терапии крупными фракциями в суммарной дозе 20 Гр концентрация РЭ, РП и РГ в операционном материале оставалась в тех же пределах, что и в биоптатах, не изменился и процент опухолей РЭ+ и РП+. Ионизирующее облучение крупными фракциями на фоне гипертермии способствовало увеличению числа опухолей РП+.

Основной целью облучения крупными фракциями является снижение митотической активности опухоли за счет нанесения летальных и сублетальных повреждений низкодифференцированным раковым клеткам, играющим важную роль в развитии рецидивов и метастазов. Сохранение первоначального рецепторного статуса опухоли при этом виде лучевой терапии объясняется отсутствием

в большинстве случаев нарушения структуры опухоли и незначительными дистрофическими изменениями лишь в части клеток, в связи с чем у 31 % больных выявлялись признаки умеренного патоморфоза и в 69 % — слабо выраженного. Подобный эффект лучевой терапии был обусловлен не только невысокой дозой облучения (20 Гр), но и отсутствием времени для реализации лучевого эффекта, поскольку операцию проводили сразу после окончания облучения.

У больных, у которых лучевую терапию проводили в режиме обычного фракционирования (суммарная доза 70 Гр), отмечалось значительное снижение уровня РЭ и РП в опухоли. После лечения процент опухолей РЭ+ уменьшился с 85,7 до 28,6, а опухолей РП+ — с 92,9 до 21,4 ($p<0,05$). Эти изменения были обусловлены переходом большинства опухолей Р+ в Р— (66,7—84,6 %).

Подобное влияние лучевой терапии на уровень рецепторов отметили P. Rosen (1975), E. Savlov (1977). На I международном конгрессе по вопросам гормонов и рака (1979) N. Bressot сообщил о преимущественном снижении уровня РП под влиянием лучевой терапии. Отсутствие изменений рецепторов у больных, получавших лучевую терапию в дозе 20 Гр, связано с недостатком времени для реализации ее действия, поскольку больных оперировали на следующий день после облучения. При увеличении дозы до 20 Гр, а также интервала между облучением и операцией влияние лучевой терапии проявилось отчетливо.

Хорошие результаты были получены при сочетании лучевой терапии в суммарной дозе 70 Гр и химиотерапии по схеме VAM. Существенные изменения уровня рецепторов стероидных гормонов после лучевой терапии по радикальной программе и при ее сочетании с химиотерапией были вызваны выраженным повреждающим влиянием ионизирующего облучения на опухолевые клетки и содержащиеся в них рецепторные белки, что нашло подтверждение при изучении признаков лучевого патоморфоза. В 50 % случаев изменения в опухоли соответствовали выраженному патоморфозу, в 21 % признаков опухолевого роста не обнаружено. Морфологические изменения в 70—80 % случаев сопровождались переходом опухоли Р+ в Р—

Изменения уровня рецепторов в опухоли больных, получавших лучевое лечение и химиотерапию, интересны тем, что процентное содержание опухолей Р+ и Р— до и после лечения такое же, как у больных, которым

проводили только лучевую терапию в режиме обычиого фракционироваиия. В тех случаях, когда селекция опухолей не происходила, уровень рецепторов оставался без измеиения. Очевидио, при этом оказывала влняиие химнотерапия.

Первым сообщил о влняини хнмнотерапевтнческих препаратов — адрнамнцина, цнтоксана, онковнна — на уровеиь рецепторов в цитозоле рака молочиой железы R. Muller (1980). Для изучення влияния этих препаратов иа образование комплекса эстрадиол-рецептор цитозоль смешнвали с каждым из меднкаментов в нарастающей концентрацни. Нн один из перечисленых химиотерапевтических агентов ие влиял на связывание эстрадиола с рецепторамн. F. Di Carlo и соавт. (1978) показалн иигибирующее влияние адриамицина и метотрексата на биосинтез рецепторов эстрогенов в матке крыс. По даииым T. Kiang (1977), у больных, получавших химнотерапню, содержаиие РЭ увеличивалось. Согласно сведениям, G. La Grotta (1979), полихимиотерапия повышала чувствнтельность опухоли к эндокринному лечению.

По нашим данным, процент опухолей РЭ+ и РП+ явно возрастает после проведення химиотерапин по схеме VCAF, которая у 62—69 % больных измеияла статус первоначально Р— опухолей: оии становилнсь Р+, обратиый эффект отмечеи лишь в 10—17 % исследоваиных опухолей. Переход опухолей Р— в Р+ в 77,8—86,7 % случаев наблюдался при слабо выражеиином лекарственном патоморфозе.

Такое влияние хнмнотерапии на уровеиь рецепторов стероидных гормонов в операцнонном матернале обусловлено тем, что опухоли гетерогениы как по клеточному составу, так н по содержанию в ннх рецепторного белка. Можио полагать, что химиотерапия, воздействуя на популяцию быстро делящнхся, а следовательно, ннзкоднфференцированных клеток, как правило, не содержащих рецепторов стероидных гормонов, способствует увелнченню относнтельного чнсла более дифференцнрованиых клеток, чаще рецепторсодержащих. Приведенные данные о распределении и уровие рецепторов стероидных гормонов в опухолях молочной железы различной степеии злокачественности подтверждают это предположеиие.

Многие исследователн установнли, что основную роль в регуляции процессов пролнферацни и днфференцнации эпителия молочных желез нграют половые стероиды, уровеиь которых в органнзме контролируется гнпотала-

мо-гипофизарной системой. При раке молочной железы возникают изменения продукции стероидных гормонов, связанные с дисфункцией яичников и нарушения взаимосвязи между гипоталамо-гипофизарной системой и яичниками [Кузьмина З. В. и др., 1979; Олиня А. Я., Витола Г. Я., 1981].

Состояние эндокринной системы у больных раком молочной железы является важным фактором при выборе метода лечения. В связи с этим поиск критериев, с помощью которых можно прогнозировать ожидаемый эффект лечения, сохраняет свою актуальность [Гончарова М. Г., 1970; Лагова Н. Д., 1973; Лазарев Н. И. и др., 1974; Эмзиньш Д. Э. и др., 1979].

Мы провели радиоиммунологические исследования с целью комплексной оценки характера гормонального дисбаланса у больных раком молочной железы. В плазме крови 106 больных определяли концентрацию пептидных гормонов гипофиза: фоллитропина (фолликулостимулирующего гормона ФСГ), лютеотропина (лютеотропного гормона — ЛТГ), пролактина (Пр) и половых стероидных гормонов: 17-эстрадиола (E_2), тестостерона (Т); 55 женщин были в репродуктивном возрасте (21—47 лет) и 51 находилась в постменопаузе (45—75 лет). Обследованы также 21 женщина с доброкачественными заболеваниями молочных желез (по возрастным группам 18 и 3 соответственно) и 48 здоровых женщин (по возрастным группам 28 и 20 соответственно).

Определение гормонов у больных репродуктивного возраста проводили в фолликулярной (4—11-й день цикла), овуляторной (12—14-й) и лютеиновой (15—28-й) фазах. Для установления влияния длительности постменопаузы на концентрацию половых гормонов были выделены две группы: лица в периоде ранней постменопаузы (до 5 лет) — 19 и глубокой (более 10 лет) — 32. Опухоль I стадии была у 14 больных, II — у 38, III — у 64.

Исходный уровень гормонов определяли до начала лечения. При раке молочной железы III стадии дальнейшее исследование проводили в динамике: по окончании лучевой терапии или химиотерапии, через 15—20 дней после мастэктомии, в последующем через каждые 3—5 мес до появления метастазов или рецидива заболевания.

Лучевую терапию проводили в двух вариантах: в режиме крупного фракционирования (по 5 Гр) и обычно-

го фракционирования (по 2 Гр). В первом случае лечение продолжалось 4 дня (суммарная доза 20 Гр), во втором — 1,5—2 мес (суммарная доза 55—60 Гр). Полихимиотерапию осуществляли по схеме VCAF: 1-й день — 1 мг/м^2 винкристина и 1000 мг/м^2 5-фторурацила, 2-й день — 40 мг/м^2 адриамицина, с 1-го по 5-й день циклофосфан по 150 мг/м^2; через 2 нед курс лечения повторяли.

Для определения плазменной концентрации гормонов применяли радиоиммунологический метод с использованием наборов реактивов фирмы «CIS International» (Франция) в соответствии с прилагаемыми инструкциями. В результате были получены следующие данные.

Концентрация гонадотропинов (ФСГ, ЛТГ) у больных, находившихся в постменопаузе, была близка к таковой в контрольной группе во всех стадиях заболевания. У больных репродуктивного возраста при I стадии рака молочной железы эти показатели также существенно не отличались от нормы, однако начиная со II стадии уровень гормонов повышался и оказался наивысшим в III стадии. При этом исчезли различия в содержании ФСГ и ЛТГ в фолликулярной и лютеиновой фазах менструального цикла. Известно, что у здоровых женщин плазменная концентрация ФСГ и ЛТГ выше в фолликулярной фазе, а выделение гонадотропинов по принципу обратной связи регулируется гормонами яичников. В этой роли эстрадиол считается основным половым стероидом. Очевидно, отсутствие цикличности в секреции гонадотропинов при раке молочной железы отражает нарушение классического принципа взаимодействия эстрогенов и гонадотропинов: уровень последних изменяется независимо от продукции эстрогенов. В то же время это может быть связано с патологией яичников, часто встречающейся при раке молочной железы.

Уровень эстрадиола был повышен во всех трех фазах менструального цикла, особенно заметно начиная со II стадии заболевания. По мере распространения процесса предовуляторный пик эстрадиола уменьшался, при III стадии он вообще отсутствовал. Уровень плазменного эстрадиола у больных раком молочной железы в менопаузе оставался высоким и не зависел от длительности менопаузы. Снижения уровня гонадотропинов при этом не происходило. Причину повышения концентрации эстрадиола в постменопаузальном возрасте, очевидно, сле-

дует искать в усиленном превращении андрогенов в эстрогены [Олиня А. Я., Витола Г. Я., 1981].

В патогенезе рака молочной железы, по-видимому, не меньшее значение имеют андрогены. По нашим данным, концентрация Т была повышена у менструирующих женщин и находившихся в постменопаузе независимо от продолжительности менопаузы. Гиперплазия интерстициальных клеток яичников, нередко наблюдавшаяся при развитии заболеваний молочной железы в репродуктивном и постменопаузальном возрасте, являлась источником увеличения экскреции Т.

Кроме того, о нарушении функции яичников можно судить по одинаково высокому уровню плазменного прогестерона в фолликулярной и лютеиновой фазах менструального цикла. У 37 % обследованных уровень прогестерона был повышен в начале менструального цикла, в связи с тем что желтое тело не подвергалось инволюции в конце лютеиновой фазы предыдущего цикла и продолжало функционировать в начале следующего. У других больных расцвет желтого тела приходился на конец лютеиновой фазы. Таким образом, наши данные подтверждают мнение о том, что нарушения функции желтого тела играют роль в патогенезе заболеваний молочной железы [Олиня А. Я., Витола Г. Я., 1981].

Выявлены факты, свидетельствующие о способности препаратов, снижающих секрецию пролактина, замедлять или подавлять рост опухолей у животных, чем и объясняется повышенный интерес онкологов к этому гормону.

При определении содержания Пр в крови больных раком молочной железы выявлено статистически достоверное повышение его уровня при II и III стадии заболевания у лиц репродуктивного возраста в фолликулярной фазе менструального цикла. У больных, находившихся в периоде постменопаузы, уровень Пр в крови также был достоверно повышен, начиная с I стадии. Мы выявили определенную связь между уровнем Пр в крови и течением рака молочной железы как в репродуктивном, так и в постменопаузальном возрасте. Так, из 9 больных раком III стадии, у которых в процессе динамического наблюдения (1,5 года) появились отдаленные метастазы, у 7 исходный уровень плазменного Пр превышал норму в 4—9 раз, а у 2 при нормальном исходном уровне Пр в дальнейшем на фоне проводимого лечения он резко повышался. Приведенные данные указывают на то, что высокий уровень плазменного Пр при

раке молочной железы может служить неблагоприятным прогностическим признаком.

При изучении изменений концентрации Пр после лечения рака молочной железы выявлены следующие особенности. При химиотерапии по схеме VCAF и лучевой терапии в режиме обычного фракционирования уровень Пр снизился практически до нормы. Неожиданным явилось повышение содержания Пр после лучевой терапии крупными фракциями в группе репродуктивного возраста и находившихся в постменопаузе. Дальнейшее наблюдение за этими больными показало, что через 2—5 мес концентрация Пр снижалась до исходных показателей (для менструирующих до 410 ± 48, для менопаузальных до 357,2±54,0 ЕД/л). В то же время уровень других гормонов после лучевой терапии не изменялся.

В этом плане было интересно проследить действие химиопрепаратов. У 62 % больных раком III стадии репродуктивного возраста, получавших до и после радикальной мастэктомии химиотерапию по схеме VCAF, развилась аменорея. Обнаружено, что гормональный профиль больных с искусственной аменореей примерно соответствовал таковому у лиц, находившихся в естественной менопаузе. Так, у них отмечен высокий уровень ЛТГ и ФСГ, повышенный уровень эстрадиола и тестостерона. Это указывает на то, что химиопрепараты могут оказывать воздействие и на яичники, функция которых под влиянием повторных курсов химиотерапии перестраивается по типу, характерному для менопаузы.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что ввиду отсутствия выраженных колебаний в соотношении гонадотропных и половых гормонов в процессе лечения рака молочной железы нецелесообразно использовать показатели концентрации ЛТГ, ФСГ, эстрадиола, прогестерона и тестостерона в плазме в качестве критериев эффективности противоопухолевой терапии. Исключением является Пр, повышенный исходный уровень которого или его стабильное повышение у оперированных служит неблагоприятным прогностическим признаком, особенно у больных, находящихся в постменопаузе.

Разработка радиоиммунохимических методов измерения уровня в крови больных различных опухолевых маркеров закономерно повлекла за собой проведение исследований, направленных на выяснение клинической значимости различных проводимых in vitro тестов для

диагиостнкн н оценкн эффектнвиостн лечеиия рака молочной железы. Появнлнсь, в частиости, работы, в которых показано, что маркер злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта — раково-эмбриоиальный аитнген (РЭА) может быть нспользован н при раке молочной железы как для оценкн раднкальностн оператнвиого вмешательства [Полевая Е. Б. н др., 1980; Kitamura M., 1981], так н для клиннческого выявлеиия метастазов прн динамнческом наблюденин [Falkson H., 1982]. Весьма обнадеживающнмн в этом плане явнлнсь сообщеиия об увелнчеиии в плазме крови больиых раком молочиой железы содержання такнх гормонов, как Пр [Ельцина П. В., 1976; Ельцнна П. В. н др., 1980] н кальцнтоинн (КТ) [Ельцнна П. В. и др., 1979; Shwartz M. et al., 1979, 1982]. Однако частота н степень увелнчення содержаиня в плазме этих гормонов в сравннмых группах больных, по данным разных авторов, довольио существенно разлнчались [Кузьмнна З. Б. н др., 1979], в связн с чем составить коикретиое представление о диагностнческой значнмостн соответствующнх тестов оказалось практнческн невозможным.

Мы проаналнзнровалн влнянне комбнннрованной терапии на содержаиие КТ, Пр н РЭА у находившнхся в меиопаузе больных. Обследованы 163 больиых раком молочной железы, 20 больных фиброзно-кнстозной мастопатней и 28 здоровых женщнн в перноде менопаузы. В завнснмостн от длнтельиостн менопаузы мы разделнлн больных раком молочной железы иа две подгруппы: продолжительностью меиопаузы до н свыше 5 лет, нмея в внду, что этот фактор определяет ответ опухоли иа гормоиотерапию.

Концентрацню РЭА, КТ и Пр в плазме кровн определялн с помощью раднонммунохимнческнх методов, нспользуя коммерческне наборы реагеитов фирм «CIS International» (Франция) н «Byk-Mallincrodt» (ФРГ). В завнснмостн от схемы лечення оценнвали влияние на плазменную коицеитрацню каждого нз названных веществ предоперационного облучеиия илн хнмнотерапнн, оператнвного удалення опухолн, разных схем хнмиотерапевтнческого лечеиия.

Концентрация РЭА у здоровых женщнн достоверно не изменяется после прекращения циклической функцнн яичинков, хотя тенденция к ее иарастанию очевндна. У такнх жеищин уровень КТ в 2,7 раза выше, а уровеиь Пр в 2 раза ниже. Корреляткная связь между содер-

жаннем РЭА, с одной стороны, и содержаннем КМ и Пр — с другой, слабая (r=0,12 н r=—0,12 соответственно). Между уровиями КТ и Пр коррелятивная зависимость отрицательная, отчетливо выраженная (r = —0,71). Последнее указывает на то, что в основе возрастных нзменений секреции КТ и Пр лежит одна н та же причнна: сниженне фуикциоиальиой активности яичников. Развивающиеся вследствие дефицита эстрогеиов в постмеиопаузе остеодистрофнческие процессы прнводят к усиленному поступлеиию кальция в крови и тем самым провоцируют выброс КТ нз щитовидиой железы.

Зависимость между содержанием эстрогеиов н Пр значительно сложиее. Эстрогены в репродуктивном периоде являются н стимуляторами секреции Пр, и теми факторамн, которые обеспечивают реакцию молочной железы иа Пр [Олиия А. Я., Витола Г. Я., 1981]. В пернод меиоиаузы дефицит эстрогенов приводнт как к уменьшению базальной секреции Пр, так и к структурно-функциональиой атрофии молочной железы. В этом периоде любое повышение уровня эндогенных эстрогеиов, по-видимому, чревато опасными последствиями, поскольку степень атрофни молочной железы неодинакова; а во всей массе ткаии «всплеск» уровня эстрогеиов и соответствеиио Пр вызывает гнперплазию только тех локусов, которые еще сохранили «дееспособность». Итогом такой стимуляции пролиферативных процессов может стать развитие доброкачествениых или злокачествеиных опухолей. Аналнз содержания РЭА, КТ и Пр в зависнмости от функции гоиад показал, что, как и у здоровых жеищин, отличия по уровню РЭА и КТ оказались недостовериыми, содержание плазмениого Пр было выше при доброкачественных опухолях молочиых желез.

Всех больных раком молочной железы в возрасте от 28 до 48 лет мы разделили на группы в зависимости от объема первичной опухоли и числа пораженных лимфатнческнх узлов. Только при T1—2N0M0 концентрация РЭА в плазме крови не отличалась от уровия этого антигена при доброкачественных опухолях. Одиако даже в этой стадин развнтня рака содержаиие РЭА достоверно выше, чем у здоровых женщин с сохранениым меиструальиым циклом ($p < 0{,}02$). При увеличеиии опухоли происходит повышение концентрации РЭА, и разлнчия его уровня при опухолях стадии T3—4N0M0 и доброкачественных опухолях становятся достоверныmн ($p < 0{,}05$). При местно-распространенном процессе и небольшой пер-

вичной опухоли (T1—2N1—2M0) концентрация РЭА достоверно увеличивается по сравнению с той, какая была при ограниченной форме, но это увеличение недостоверно по сравнению с опухолью в стадии T3—4N0M0. Число пораженных лимфатических узлов в этой стадии рака не влияет на степень повышения уровня РЭА.

При локализованной форме рака молочной железы (T1—4N0M0) проводили или только операцию, или операцию с последующим курсом химиотерапии по схеме CMF. Поскольку до операции у таких больных концентрация РЭА не была повышена, удаление опухоли и лекарственная терапия на нее не влияли. Содержание КТ также практически не изменялось. После операции резко возрастает размах колебаний уровня Пр: от 52,6 до 3029 ЕД/л. Среднее содержание Пр в группе оперированных достоверно выше, чем у неоперированных. После химиотерапии по схеме CMF концентрация Пр у оперированных быстро снижалась до нормального уровня. При прогрессировании заболевания у таких больных происходит повышение уровня РЭА, КТ и Пр выше исходных значений.

Сочетание первичной опухоли большого объема с поражением лимфатических узлов существенно влияет на уровень РЭА. При этом поражение одного — трех лимфатических узлов вызывает удвоение концентрации РЭА в сравнении с ее уровнем при T3—4N0M0, с вовлечением четырех узлов и более концентрация РЭА повышается в 4 раза ($p_{4,5}<0,05$; $p_{4,6}<0,01$). Максимальное повышение уровня РЭА мы наблюдали у больных с отдаленными метастазами. Однако при этом отличия от группы больных с опухолями стадии T3—4N3M0 были недостоверными. Это указывает на то, что дифференцировать больных с отдаленными метастазами от больных с поражением четырех лимфатических узлов и более по уровню РЭА вряд ли возможно.

Концентрация КТ в плазме крови всех больных раком молочной железы была повышена по сравнению с ее значением у здоровых лиц и только начиная со стадии T3—4N1—2M0 — по сравнению с таковым при доброкачественных поражениях молочных желез ($p < 0,05$). Количество пораженных лимфатических узлов при этом достоверно не влияло на уровень КТ. У больных с отдаленными метастазами степень повышения концентрации КТ зависела от локализации метастазов и была максимальной при метастазах в костях скелета.

Изменения в содержании Пр у больных раком молочной железы в зависимости от распространенности злокачественного процесса у женщин репродуктивного возраста оказались в известной мере неожиданными. В стадии T1—2 независимо от наличия или отсутствия поражений лимфатических узлов, равно и их числа, уровень Пр был достоверно повышен по сравнению с его концентрацией у здоровых лиц и женщин с доброкачественными заболеваниями молочной железы. При опухоли стадии T3—4 содержание пролактина было таким же, как при опухоли стадии T1—2.

Сочетание большой первичной опухоли с поражением лимфатических узлов оказывает еще более заметное воздействие на уровень РЭА в крови больных. Однако при этом отсутствует зависимость степени повышения концентрации РЭА от числа пораженных лимфатических узлов. В этом отношении больные, находящиеся в менопаузе продолжительностью до 5 лет, отличаются от больных репродуктивного возраста с заболеванием соответствующих стадий. Больных раком IV стадии под нашим наблюдением не было.

Концентрация КТ в плазме крови всех больных раком молочной железы, находившихся в менопаузе, не была изменена, по сравнению с ее значением у здоровых лиц и у женщин с доброкачественными поражениями молочной железы ($p < 0{,}05$). Отсутствие отличий, как это наблюдалось у больных репродуктивного возраста, объясняется скорее всего тем, что в период менопаузы базальная секреция КТ часто оказывается в состоянии определенного перманентного напряжения и наличие рака мало влияет на нее.

Содержание Пр при раке молочной железы независимо от объема первичной опухоли, наличия или отсутствия поражений лимфатических узлов достоверно повышалось по сравнению с его концентрацией у здоровых лиц, но не изменялось по сравнению с уровнем у больных с доброкачественными заболеваниями молочной железы.

До операции у больных были повышены плазменные концентрации РЭА и КТ, в меньшей степени Пр. После операции и лучевой терапии ни у одной из больных не произошло снижения уровня РЭА и КТ, содержание же Пр, как обычно после операции, максимально увеличивалось. Во время облучения и полихимиотерапии происходило неуклонное и значительное повышение концентрации РЭА (почти в 5 раз), достоверное повышение уровня

КТ и значительное уменьшение содержания Пр в крови. В группе, состоящей из 16 больных раком молочной железы стадии T3—4N1—3M0, 12 получали предоперационную лучевую терапию в суммарной дозе 30 Гр и 4 больных — по два курса VCAF. Затем всем больным произведена радикальная операция, у 2 — с последующей овариэктомией. Адъювантная лекарственная терапия включала полные курсы VCAF или CMF. В ходе исследований мы не выявили различий в конечных результатах обоих видов лечения. Единственной особенностью был «всплеск» плазменной концентрации РЭА после первого курса VCAF, а затем уровень антигена начал снижаться такими же темпами, как и под влиянием CMF. Как и при менее распространенном процессе, удаление опухоли приводило к снижению концентрации РЭА в крови и резкому повышению уровня Пр независимо от характера предоперационной терапии (облучение или лекарственное лечение). Содержание плазменного КТ уменьшалось незначительно. Под влиянием последующей химиотерапии стабилизировались уровни РЭА и КТ и снижалась до контрольной концентрация Пр. У всех больных была клиническая ремиссия. Такая же ремиссия наблюдалась и у 2 больных, подвергшихся овариэктомии, однако у них отсутствовали изменения уровня РЭА под влиянием лекарственного лечения, а также произошло повышение уровня КТ в 2 раза и уменьшение содержания Пр.

Больным с первичной опухолью большого объема и поражением четырех лимфатических узлов и более проводили предоперационную гамма-терапию в суммарной дозе от 20 до 50 Гр, химиотерапию по схеме VAM или то и другое лечение одновременно, затем выполняли радикальную мастэктомию по Холстеду и лучевое или лекарственное лечение по схеме CMF либо VCAF.

Предоперационная лучевая терапия вызвала достоверное снижение концентрации РЭА, увеличение содержания КТ и особенно Пр. Проведение дополнительно одного — четырех курсов VAM или одного — двух курсов CMF усиливало эффект лучевой терапии в отношении этих трех показателей. Уровень РЭА при этом снижался почти в 3 раза в сравнении с исходным, не достигая, однако, контрольного. Проведенная затем радикальная мастэктомия способствовала нормализации содержания РЭА и КТ. Как и во всех предыдущих группах, после оперативного вмешательства наблюдался «скачок» уровня Пр. После адъювантной химиотерапии по схеме VCAF

происходило уменьшение содержания Пр и КТ до значений, характерных для здоровых лиц. На концентрацию РЭА, снизившуюся до минимума уже после операции, химиотерапия не влияла. Это свидетельствовало о полном удалении источника опухолевого антигена.

При благоприятном клиническом течении заболевания через 2—4 года после операции у больных с локализованными формами опухоли (T1—4N0M0) содержание плазменных РЭА, КТ и Пр сохранялось на уровне, характерном для женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желез, находящихся в менопаузе.

Проведенные нами исследования позволяют сделать следующее заключение. Концентрация РЭА в плазме крови больных раком молочной железы репродуктивного возраста повышается параллельно распространению злокачественного процесса. Только в ранней стадии рака отличия уровня РЭА от такового у больных с доброкачественными опухолями молочной железы недостоверны.

При местно-распространенном процессе и небольшой первичной опухоли число пораженных лимфатических узлов не оказывает влияния на степень повышения уровня РЭА. При сочетании первичной опухоли большого объема с поражением одного — трех лимфатических узлов концентрация плазменного РЭА увеличивается в 2 раза, а при вовлечении четырех лимфатических узлов и более — в 4 раза по сравнению с его уровнем при локализованной опухоли.

Максимальное повышение уровня РЭА наблюдается при отдаленных метастазах. Однако ввиду больших индивидуальных колебаний отличить больных с отдаленными метастазами от больных с опухолью стадии T3—4N3M0 не представляется возможным.

Уровень КТ в плазме крови больных раком молочной железы репродуктивного возраста начинает достоверно повышаться только при сочетании первичной опухоли большого объема с поражением лимфатических узлов.

Концентрация РЭА у больных, находящихся в менопаузе, повышается начиная со стадии T1N1M0. Степень повышения не зависит от числа пораженных лимфатических узлов, как это наблюдается у больных репродуктивного возраста, а определяется только объемом первичной опухоли.

Содержание плазменного КТ у здоровых женщин и больных с доброкачественными опухолями, находящимися в менопаузе, в 2 раза превышает концентрацию этого

гормона у сравнимых групп женщин репродуктивного возраста. Уровень КТ в плазме крови женщин, находящихся в менопаузе, превышающий контрольный, наблюдается только при запущенных формах рака молочной железы.

Концентрация плазменного Пр у больных раком молочной железы, находящихся в менопаузе, не зависит от объема первичной опухоли и числа пораженных лимфатических узлов. Она достоверно повышена только по сравнению с уровнем плазменного Пр у здоровых лиц и не изменена по отношению к уровню гормона в плазме женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желез.

Клинически эффективному лечению рака молочной железы сопутствует уменьшение содержания РЭА, КТ и Пр до уровня, характерного для здоровых женщин, находящихся в менопаузе. В стадии локализованного рака у больных в менопаузе, как и у больных репродуктивного возраста, единственным критерием прогрессирования заболевания служит повышение концентрации РЭА.

При распространенных формах рака молочной железы прогрессированию процесса на ранних этапах сопутствует повышение уровня РЭА в плазме при снижении до нормы или ниже концентрации Пр. В поздних, клинически хорошо диагностируемых стадиях уровни РЭА и пролактина обычно превышают исходные.

Повышение концентрации плазменного КТ при рецидивах рака молочной железы для больных, находящихся в менопаузе, не характерно. Однако неуклонное повышение уровня этого гормона у оперированных может указывать на метастазирование в скелет. Прогрессирование злокачественного процесса у оперированных сопровождается повышением концентрации РЭА, КТ и Пр выше нормы.

Глава 5
ХИРУРГИЧЕСКИЕ И КОМБИНИРОВАННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Выбор метода лечения, в частности и хирургического, зависит от стадии опухолевого поражения. Большинство исследователей считают, что чисто хирургическое лечение целесообразно применять только в ранних стадиях рака молочной железы (T1N0M0, T2N0M0). Во всех осталь-

ных стадиях хирургическое лечение обязательно должно быть дополнено лучевым, лекарственным или их сочетанием.

Существует много обозначений различных типов оперативных вмешательств[1]. В ВОНЦ АМН СССР выработана единая терминология, которую мы представляем ниже.

Названия, принятые в литературе	Названия, принятые в ВОНЦ АМН СССР
Квадрантэктомия	Секторальная резекция
Радикальная (секторальная) резекция	Радикальная (секторальная) резекция
Ампутация	Мастэктомия
Ампутация с подмышечной лимфаденэктомией	Мастэктомия с подмышечной лимфаденэктомией
Модифицированная радикальная мастэктомия по Пейти	Радикальная мастэктомия с сохранением большой грудной мышцы
Радикальная мастэктомия по Холстеду	Радикальная мастэктомия
Расширенная радикальная мастэктомия по Урбану — Холдину	Расширенная радикальная мастэктомия

РАДИКАЛЬНАЯ МАСТЭКТОМИЯ

Радикальная мастэктомия — самое распространенное вмешательство. Операцию выполняют под эндотрахеальным наркозом. Предложено много типов кожных разрезов. Выбор основан на принципе максимального (не менее 5 см) отступления от пальпируемых границ опухоли. В последнее время предпочтение отдают поперечным и косопоперечным разрезам. Линии кожных разрезов следует наметить предварительно. Глубина кожного разреза должна ограничиваться кожей, поверхностной фасцией и очень тонким слоем подкожной жировой клетчатки. Кожу с небольшим слоем клетчатки (толщина этого слоя должна быть минимальной) отсепаровывают медиально до середины грудины, вверх до ключицы, латерально заходя на 2—3 см за край широкой мышцы спины и вниз на 3—4 см ниже реберной дуги. Для удобства сепаровки кожных лоскутов по краям кожных разрезов следует наложить шелковые нити-

[1] Поскольку техника оперативных вмешательств, за небольшим исключением, мало изменилась, мы приводим ее в соответствии с тем, как она описана в монографии Б. Е. Петерсона «Хирургическое лечение злокачественных новообразований».

держалки и, отводя кожные лоскуты за них, равномерно довести выделение до указанных границ. По краю отсепарованных лоскутов пересекают подкожную жировую клетчатку и фасции.

Выделение блока начинают от грудины. Обнажив ее середину, отсепаровывают фасцию, покрывающую край большой грудной мышцы и грудины, латерально, обнажают волокна большой грудной мышцы и пересекают их у места прикрепления к грудине (вблизи грудинореберных сочленений), при этом захватывают и перевязывают перфорирующие сосуды. Этим приемом прекращают отток лимфы от молочной железы к парастернальным (интраторакальным) лимфатическим узлам. Фасцию, покрывающую большую грудную мышцу, пересеченную у ключицы, сдвигают вниз, выделяют грудинореберную порцию мышцы, разделяют по волокнам и пересекают как можно ближе к месту прикрепления на плече. Кзади от пересеченной порции большой грудной мышцы обнажают мощный листок грудиноключичной фасции. Определив ход мышечной вены, рассекают фасцию и обнажают малую грудную мышцу. Грудные сосуды выделяют, перевязывают и пересекают. Малую грудную мышцу выделяют из фасциального футляра, сдвигая фасции вдоль волокон, и пересекают ближе к месту прикрепления ее к ребрам, так чтобы оставить культю, связанную с клювовидным отростком лопатки, для последующего укрытия сосудистого пучка.

Начиная от места, где подключичная вена, перекрещиваясь с ключицей, уходит под нее, выделяют клетчатку с лимфатическими узлами вдоль сосудисто-нервного пучка. Выделение последней осуществляют тупо и остро вдоль передней и нижней поверхностей вены, не стремясь выделить клетчатку вдоль нервных стволов. Мелкие вены, впадающие в подмышечную, перевязывают (лучше вблизи основного ствола), не оставляя больших культей.

Выделение клетчатки вдоль вены доводят до уровня края широкой мышцы спины. Обнажают подлопаточную мышцу. Клетчатку, находящуюся на ней, вместе с фасцией включают в общий блок. Подлопаточный нерв, артерию и вену, а также длинный грудной нерв при отсутствии метастатических узлов в этой зоне следует сохранить.

Межреберно-плечевой нерв пересекают дважды — у места выхода из третьего межреберья и при переходе на плечо. Выделив клетчатку подключично-подмышечно-

подлопаточиой зоиы (оставшуюся связанной с грудными мышцами и молочиой железой) и обиажив край шнрокой мышцы спииы, захватывают 3—4 зажимами фасцию, покрывающую лестничиые мышцы, и острым путем отсекают фасцию от зубцов мышцы в медиальном иаправленнн. Далее отсекают волокна большой н малой грудных мышц у места прнкрепления их к грудиой стенке. В блок входят молочиая железа, часть большой и малой грудиых мышц, клетчатка и лимфатические узлы. Осуществляют тщательиый гемостаз, используя электрокоагуляцию. В раие оставляют одни дреиаж, который выводят через коитрапертуру кзади и книзу от осиовиого разреза. После сшнваиия краев раны иакладывают наклейку. Мы давио отказалнсь от давящих повязок и практикуем активиую аспирацню через дреиаж до 4—5-го дия. Прн таком ведеини раиы реже возинкает лимфорея и, кроме того, обеспечнвается более свободное дыханне и двнжеине верхией коиечиостью.

Раднкальиая мастэктомия может быть выполиена и с помощью электрохирургического метода: вместо режущих иинструмеитов при выполиеиии тех же этапов операции используют электроиож. Одиако при выделении клетчаткн вдоль сосуднсто-иервиого пучка электроиож ие следует применять из-за опасиости поврежденя веиы, развнтия поздиих коагуляциоииых иекрозов ее стенки н кровотечеиий. Преимущества электрохнрургической радикальиой мастэктомии заключаются в умеиьшеинн кровоточнвости в ходе операции и большей абластичности, в результате чего уменьшается число местных рецндивов.

РАСШИРЕННАЯ РАДИКАЛЬНАЯ МАСТЭКТОМИЯ

Осиованием к применению вмешательств этого типа послужнли даииые о возможиостн изолированиого метастазнрованиия в парастериальные лимфатнческие узлы, которое иаблюдается у 12—15 % больиых, особеиио часто при локализации опухоли в цeнтральиых отделах или меднальных квадрантах молочной железы. Одиако прн обиаружеиии метастазов в подмышечиых лнмфатнческих узлах не следует пронзводить расшнреиные операции, так как результаты лечения при этом не улучшаются. Прн ограиичеиных, узловых формах рака с локализацней опухоли в центральиых отделах и виутренинх квадрантах молочиой железы расширеиная мастэктомия позволяет

улучшить 5-летние результаты лечения на 10—12 % [Холдин С. А., 1972]. Общими противопоказаниями к расширенной мастэктомии являются пожилой возраст больной, наличие у нее сердечно-сосудистых и легочных заболеваний и др. В силу этого показания к расширенным операциям следует устанавливать с большой осторожностью.

Техника расширенной радикальной мастэктомии сводится к следующему. 1. На первом этапе выполняют радикальную мастэктомию по Холстеду, но при этом выделение мышц, а также подключично-подмышечно-подлопаточного блока производят без отсечения большой грудной мышцы от грудины. Выделенный препарат укрывают салфетками, которые подшивают по краям препарата.

2. В первом межреберье разделяют волокна межреберных мышц, выделяют и перевязывают внутригрудные сосуды. При этом требуется большая осторожность.

3. Аналогичную манипуляцию производят в четвертом или пятом межреберье у края грудины, где снова выделяют и перевязывают внутригрудные сосуды.

4. По краю грудины продольно от I и V ребер рассекают надкостницу и сдвигают ее к средней линии на 0,5 см. Узким долотом рассекают грудину, отступя 0,5 см от грудинореберных сочленений, от первого сочленения вниз до четвертого межреберного промежутка. Рассечение производят сверху вниз под углом. При этом задняя пластинка грудины остается нерассеченной. Этот этап операции можно выполнять с помощью аппарата для ультразвуковой резки, что позволяет предотвратить кровотечение.

5. Подведя изогнутое долото с тупым проводником под грудину в первом межреберном промежутке, рассекают заднюю пластинку грудины. Захватив острым крючком край грудины, отводят отсеченный участок ее вперед и кнаружи. При этом становятся хорошо видны внутригрудные сосуды (на расстоянии 1—1,5 см от края грудины на ее внутренней поверхности). Их пересекают под нижним краем I ребра и над верхним краем V или VI ребра, а затем резекционным ножом изнутри пересекают реберные хрящи II, III, IV (V) удаляемых ребер, отступя 3—4 см от грудинореберных сочленений.

6. Резецированный участок грудины и ребер вместе с прилежащей к нему большой грудной мышцей удаляют одним блоком с молочной железой и выделенной ранее

подключнчно-подмышечно-подлопаточной клетчаткой. Проводят дополннтельный гемостаз.

7. Дефект в грудной стенке прнкрывают медиальиой частью ключнчной порции большой грудной мышцы, отсечеииой у места прнкреплення на плече н отвернутой кннзу. В ране оставляют два дренажа, которые выводят через контрапертуру. Кожную рану ушнвают узловымн швамн. Дреиажн прнсоедняяют к вакуум-установке для актнвной аспнрации. В последине годы подобную операцию прюнзводят значительно реже, чем раиьше.

РАДИКАЛЬНАЯ МАСТЭКТОМИЯ С СОХРАНЕНИЕМ БОЛЬШОЙ ГРУДНОЙ МЫШЦЫ

Прииципиальным отлнчнем этой операцнн от радикальной мастэктомии является сохранеине большой грудной мышцы.

1. Выбор кожного разреза ннднвндуалеи, как н при раднкальиой мастэктомнн. Кожные лоскуты отсепаровывают в тех же границах, что и прн операцни по Холстеду.

2. После отсепаровкн кожных лоскутов рассекают фасцню по средней лииин грудииы, молочную железу вместе с фасцией отделяют от большой грудной мышцы острым путем до обнажеиия заднелатерального края этой мышцы.

3. Обнажнв край мышцы н освободив ее задиюю поверхность от фасцнн, мышцу крючком Фарабефа отводят кпередн н меднально.

4. Подведя руку под большую грудиую мышцу, хнрург выделяет малую грудную мышцу, сохраияя по возможностн сосуды и нервы, пнтающие большую грудиую мышцу.

5. Выделенную малую грудную мышцу отсекают от клювовндного отростка лопатки н места прнкреплеиия к передней стенке н низводят к общему блоку удаляемых тканей.

6. Обеспечнв пересечеинем малой грудиой мышцы шнрокий доступ к клетчатке сосуднсто-нервного пучка, пронзводят выделеине последней в той же последовательностн, что н при операцин по Холстеду.

7. Выделение клетчаткн с лнмфатнческнмн узлами доводят до края шнрокой мышцы спнны н выделенный подключично-подмышечно-подлопаточный блок вместе с малой грудной мышцей удаляют. Рану дреннруют, как и

при радикальной мастэктомии, и осуществляют активную аспирацию.

Преимуществами этой операции перед другими считают лучшее заживление раны, лучшие косметические и функциональные результаты. При данной операции почти не наблюдается лимфостаз верхней конечности.

МАСТЭКТОМИЯ

Удаление молочной железы с фасцией большой грудной мышцы производят либо как паллиативное мероприятие при изъязвлениях и распадающихся опухолях, либо при наличии противопоказаний к радикальной мастэктомии в связи с сопутствующими заболеваниями, пожилым возрастом и т. д.

Операция может быть разделена на следующие этапы.
1. Окаймляющие молочную железу разрезы производят с учетом локализации опухоли и размеров поражения.

2. Кожу с подкожной жировой клетчаткой отсепаровывают на 3—5 см в стороны от кожного разреза.

3. По краю отсепарованных кожных лоскутов рассекают фасцию, покрывающую большую грудную мышцу.

4. Отделяя последнюю от мышцы, удаляют молочную железу вместе с фасцией, но сохраняют большую грудную мышцу.

5. Ушивают кожную рану и дренируют ее через контрапертуру. Эта операция при наличии противопоказаний к наркозу может быть выполнена под местным обезболиванием.

МАСТЭКТОМИЯ С УДАЛЕНИЕМ ПОДМЫШЕЧНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

Показания к этой операции устанавливают более широко при ограниченных опухолях у пожилых больных или при наличии противопоказаний к радикальной мастэктомии в связи с плохим общим состоянием и сопутствующими заболеваниями.

После отсепаровки кожных лоскутов и выделения молочной железы с фасцией, покрывающей большую грудную мышцу от грудины до наружного края большой грудной мышцы, последнюю крючком Фарабефа отводят кпереди и медиально. Как при радикальной мастэктомии с сохранением большой грудной мышцы, но без иссечения малой грудной мышцы, выделяют клетчатку по ходу

сосудисто-нервного пучка. Для обеспечения лучшего доступа малую грудную мышцу освобождают из фасциального футляра и отводят крючком кнаружи, а при удалении клетчатки медиальной зоны — кнутри. Клетчатку выделяют в объеме, необходимом для удаления подключично-подмышечно-подлопаточного блока, т. е. как при радикальной мастэктомии.

РАДИКАЛЬНАЯ РЕЗЕКЦИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Операция заключается в удалении сектора молочной железы в одном блоке с лимфатическими узлами подключично-подмышечно-подлопаточной зоны [Блохин Н. Н., Вишнякова В. В.]. Она показана при ограниченных узловых формах опухолей, локализующихся в верхненаружных квадрантах. Как самостоятельный метод радикальную резекцию применяют при I и IIa стадии рака. Операцию выполняют в несколько этапов.

1. Отступя не менее 3 см от пальпируемого края опухоли, двумя полуовальными разрезами рассекают кожу над молочной железой в радиальном направлении и отсепаровывают ее в стороны.

2. Из ткани молочной железы иссекают сектор, включающий опухолевый узел и видимо неизмененную ткань на расстоянии 3—5 см от края опухоли в каждую сторону. Иссечение сектора производят во всю толщу молочной железы, включая фасцию, покрывающую большую грудную мышцу.

3. Разрез кожи продолжают по наружному краю большой грудной мышцы к подмышечной впадине. Край мышцы обнажают и мышцу тупым крючком отводят кпереди и медиально.

4. Как при ампутации с удалением подмышечных лимфатических узлов, выделяют подключично-подмышечно-подлопаточный блок клетчатки и лимфатических узлов, сохраняя большую и малую грудные мышцы.

5. Выделенную клетчатку удаляют единым блоком с сектором молочной железы. После гемостаза рану дренируют и проводят активную аспирацию через дренаж.

К особенностям ведения послеоперационного периода при операциях на молочной железе по поводу рака следует отнести активную аспирацию из раны. Постоянная аспирация через дренажи избавляет от необходимости наложения давящих повязок, предупреждает образование сером и уменьшает лимфорею. Активное отсасы-

вание через дренаж проводят на протяжении первых 4—5 дней, после чего дренаж удаляют. При образовании сером в более поздние сроки следует производить повторные пункции и отсасывание содержимого.

В последние годы отмечается большой интерес к пластическим восстановительным операциям, которые производят после мастэктомии по поводу рака молочной железы [Вишневский А. А., 1979; Баженова А. П., 1981; Даурова Т. Т., 1981; Петерсон Б. Е., 1981; Monly R., 1979]. Вначале пластические восстановительные операции проводили лишь при опухолях, относящихся к стадии T1N0M0, позднее показания к ним расширились [Georgiade G., 1981; Sheibe O., 1981].

Большинство авторов рекомендуют выполнять реконструкцию молочной железы не ранее чем через 1 год после мастэктомии, при этом учитывают не только размер и локализацию первичной опухоли, но и ее гистологическую структуру, наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах и т. д. Имеются сообщения, в которых указывается на возможность выполнения первичных реконструктивных операций после радикальных мастэктомий [Герасименко В. Н. и др., 1984]. Имеется в виду имплантация силиконового протеза в день операции.

Возможность выполнения пластических операций в значительной мере зависит от характера перенесенной мастэктомии. В большинстве онкологических клиник выполняют радикальную мастэктомию по Пейти из поперечного кожного разреза. Это обеспечивает оптимальные условия для осуществления пластических вмешательств в связи с сохранением большой грудной мышцы. К достоинствам этой операции относятся редкое возникновение послеоперационных осложнений, а также удовлетворительные отдаленные результаты.

Чаще всего для восстановления формы молочной железы используют протезы, наполненные изотоническим раствором хлорида натрия или силиконовым гелем и покрытые кожно-мышечным лоскутом. Одним из лучших вариантов реконструкции ареолы и соска является трансплантация наружного кольца ареолы и головки соска с непораженной железы.

Интересна эволюция хирургических подходов к лечению больных с опухолями молочных желез. Если в 60—70-х годах наиболее распространенными видами оперативных вмешательств были радикальная мастэктомия по Холстеду, расширенная операция по Урбану — Холдину

и даже так иазываемые сверхрадикальные операции, то в последующие годы отмечена четкая тендеиция к умеиьшению объема оперативного вмешательства. Это связано с тем, что отдаленные результаты практическн одинаковы независимо от объема операции.

Опыт органосохраняющих операций, выполняемых при небольших первнчных опухолях, таких, как секторальиая резекция, расшириеиая резекция, квадрантэктомия, иногда в сочетании с лимфаденэктомией и в ряде случаев с послеоперациоиной лучевой терапией, накоплеииый в 70—80-х годах, свидетельствует о том, что показатели выживаемости соответствуют таковым после операции Холстеда, равно как частота рецидивов и метастазов.

В работах, опубликованных в 70-х годах, показаны правомочность и целесообразность примеиеиия операций меньшего объема, чем радикальная мастэктомия по Холстеду. Возрос процент радикальиых мастэктомий по Пейти, появилось много сообщенй об эффективности экоиомиых операций в сочетании с лучевой терапией. M. Verhange и соавт. (1979) из Центра Оскара Ламберта [г. Лилль, Фраицня] сообщают о результатах примеиеиия широкой секторальной резекции с подмышечиой лимфадеиэктомией и последующей лучевой терапией у 435 больиых с опухолями T1—2, у которых не пальпировались лимфатические подмышечиые узлы. Более 5 лет находились под наблюдением 134 больных. При опухолях, относящихся к T_I, 5-летняя выживаемость достигла 86 %, при T_2 — 76 %.

R. Clark (1982) имеет более чем 20-летний опыт коисервативного хирургического лечения и лучевой терапии рака молочиой железы. За период с 1958 по 1978 г. у 680 больиых произведена «частичная мастэктомия», включающая клиновидиую резекцию, эксцизионную биопсию, секторальиую резекцию. У всех больных клинически ие определялись лимфатические узлы в подмышечиой области и у большинства из иих ие производили аксиллярную лимфадеиэктомию. У тех, у кого иссекали подмышечную клетчатку, метастазы не обнаружены. По заключению морфологов, заболевание у этой группы больиых соответствовало I—II стадии. Авторы иаблюдали прекрасные косметические результаты и улучшеиие качества жизни при относительной 5-летией выживаемости до 83 %, 10-летней до 71 %, 15-летией до 57 % и 20-летней до 53 %. Однако рецидив в аксил-

лярной зоне наблюдался к этому времени соответственно у 55, 33 и 16 % больных. Отдаленные метастазы появились к 5-му году у 14 % больных, к 10-му — у 11 %. Авторы отмечают, что лучевая терапия снижала частоту местного рецидива в молочной железе, но не влияла на возникновение метастазов в подмышечных лимфатических узлах.

Целесообразность применения экономной операции при ранних стадиях рака молочной железы наиболее достоверно показана в исследованиях Национального института по изучению и лечению опухолей в г. Милане (Италия), которые начаты в 1973 г. под руководством U. Veronesi. Известна серия материалов этого института, опубликованных в 1977, 1978 и 1979 гг., касающихся соответственно 230, 331 и 500 больных раком молочной железы стадии T1N0M0, 5-летняя выживаемость которых достигла 98 %.

Изучена эффективность экономной операции (удаляют весь квадрант железы с кожей, фасцией грудной мышцы, клетчаткой подмышечной области), дополненной облучением молочной железы (50 Гр) и рубца (10 Гр), в сравнении с радикальной мастэктомией по Холстеду (контролируемые исследования). U. Veronesi и соавт. (1982) сообщили о 701 больной с опухолью диаметром менее 2 см и отсутствием пальпируемых подмышечных узлов, из которых у 349 выполнена радикальная мастэктомия, у 352 — экономная операция. После радикальной мастэктомии метастазы в подмышечных лимфатических узлах обнаружены у 86 (24,6 %) больных, после квадрантэктомии — у 95 (27 %). В тех случаях, когда лимфатические узлы относили к категории N_1, до 1975 г. применяли лучевую терапию на подключичную и загрудинную зоны, в 1976 г. ее заменили химиотерапией по схеме CMF. При наблюдении за больными в течение 8 лет установлены высокие показатели выживаемости и безрецидивного течения заболевания. Кривые выживаемости совпадают в обеих группах.

При раке I—II стадии применяют экономные операции в различных вариантах — от иссечения опухоли до широкой секторальной резекции с иссечением подключичной, подключично-подлопаточной клетчатки и последующей лучевой терапией молочной железы. Сводные данные о 5-летней выживаемости после экономных операций и дополнительной лучевой терапии представлены в табл. 2.

Таблица 2. **Данные о 5-летней выживаемости после сохранных оперативных вмешательств [Вишнякова В. В., 1984]**

Автор	Число больных	Стадия заболевания	Лечение	Выживаемость, %	Частота рецидивов, %
S. Mustakailio (1972)	702	I—II	Секторальная резекция + ЛТ	83	25
J. Hayward (1974)	182	I—II	Широкая эксцизия + ЛТ	78	20
L. Wise и соавт. (1975)	96	I	Иссечение опухоли + + ЛТ	96	—
O. Cope и соавт. (1976)	30 55	I II	Секторальная резекция + ЛТ	83 73	16 —
L. Proznitz (1977)*	49 101	I II	Секторальная резекция + ЛТ	91 60	6,6 —
U. Veronesi (1978)*	250	I—II	Секторальная резекция	98	0,8
R. Callee (1978)*	232	I—II	Секторальная резекция	85	7,0
J. Verhaque (1979)*	134	I II	Широкая секторальная резекция с подмышечной лимфаденэктомией + ЛТ	86 76	21,6 —
J. Havis и соавт. (1980)	62 122	I II	ЛЭ + ЛТ	96 68	5,0 7,0
R. Clark и соавт. (1982)	680	I—II	Частичная МЭ с подмышечной лимфаденэктомией + ЛТ	83	55

* Цит. по J. Peggie и A. Fiudlay (1981).

Примечание. ЛТ — лучевая терапия, МЭ — мастэктомия, ЛЭ — лампэктомия.

Как видно из табл. 2, все авторы наблюдали высокие показатели 5-летней выживаемости, особенно при I стадии заболевания. Частота местного рецидива варьировала от 0,8 до 55 %.

S. Mustakalio (1972) на основании 25-летнего опыта консервативного лечения рака молочной железы называет среднюю продолжительность жизни после местного рецидива и соответствующего лечения — 18,5 лет. R. Clark и соавт. (1982) установили, что средняя продолжительность жизни после выявления и лечения местного рецидива в пределах 7 лет. По данным J. Verhaque (1979), продолжительность жизни 61 % больных, у которых возник местный рецидив, до 10 лет.

Различия в частоте местного рецидива можно объяс-

нить разнообразием методик экономных операций, характеризующихся различным объемом иссечения кожи и ткани вокруг опухоли, и, вероятно, влиянием таких факторов, как размеры опухоли, расстояние ее от ареола и соска, а также особенностями морфологической характеристики, имеющей прогностическое значение (дольковый рак, инвазия лимфатических и кровеносных сосудов, III степень злокачественности). К тому же частое возникновение местного рецидива после экономных операций обусловлено наличием множественных опухолевых зачатков рака молочной железы.

Вопрос о мультицентричности опухолевых зачатков сложен. Это касается морфологической оценки структур carcinoma in situ, определения частоты перехода преинвазивной формы в инвазивную, установления сроков возможного развития инфильтративного рака из мультицентричных форм преинвазивной карциномы. Известно также значение фокусов carcinoma in situ в развитии двустороннего рака молочной железы, частота которого не превышает 7—10 %.

Сообщения о применении экономных операций в лечении рака молочной железы из-за отсутствия клинико-морфологического анализа не могут служить подтверждением значения мультицентричности опухолевых зачатков в возникновении местного рецидива. Возможное влияние множественных фокусов carcinoma in situ на возникновение нового опухолевого очага в оперированной молочной железе или на развитие рака во второй железе после экономных операций предположено в небольшом проценте случаев — 1,9 [Вишнякова В. В., Ермилова В. Д., 1980].

Несмотря на столь впечатляющие отдаленные результаты экономных оперативных вмешательств, применяемых как самостоятельно, так и в сочетании с лучевой и лекарственной терапией, для лечения ранних форм (T1—2N0M0) используют в основном либо радикальную мастэктомию по Холстеду и Пейти, либо их сочетание с лучевым и лекарственным методами. При небольшой раковой опухоли в железе и отсутствии регионарных и отдаленных метастазов — I и IIa стадии согласно отечественной номенклатуре (T1—2N0M0) — до последнего десятилетия конкурирующими методами лечения считали хирургический и комбинированный — сочетание операции. с облучением. В онкологической сети нашей страны наиболее распространен последний.

Однако уже в начале 60-х годов появнлись публикации, в которых указывалось, что сочетаиие операции с облучеиием ие улучшает, а даже несколько ухудшает отдалеиные результаты по сравиеиию с хирургическим методом. Даиныe Ю. В. Петрова (1964), Ф. И. Яиишевского (1964), Е. Г. Вишияковой (1974), а также Международиого комитета по отдалеииым результатам терапии злокачествеиных опухолей за 1964 г. показали, что после операции по Холстеду — Мейеру, выполиеииой в I—IIa стадии заболеваиия, 5-летияя выживаемость составила 80—90 %, а после комбинироваииого лечения — 75—85 %. Комбиированая терапия, ие улучшая результаты лечеиия, в 2—3 раза увеличивает продолжнтельность первоиачального лечеиия и периода времеииой иетрудоспособиостн.

Развнтие лекарственной терапии злокачественых опухолей и возможиость получения терапевтического эффекта от гормонотерапии при распространеииых стадиях заболеваиия послужилн поводом для примеиеиия этих методов с целью профилактики рецидивов и метастазов рака прн лечении раиннх стадий заболеваиия. В отделеини опухолей молочных желез ВОНЦ АМН СССР в течеиие 10 лет, с 1965 по 1974 г., проведеио леченне 247 больных раком молочной железы I и IIa стадин. Больные были разделены на три группы (табл. 3): первая — 100 больиых (у 53 была I и у 47 — IIa стадия), которым проведено только хнрургическое лечеиие, вторая — 96 больных (у 37 I, у 59 IIa стадня), у которых пронзведеиа операция в сочетаиии с послеоперациониой химиотерапией, третья — 51 больиая (у 13 I,

Таблица 3. Распределение больных в I—II а стадии в зависимости от метода лечения

Метод лечения	Чнсло больных	
	абс.	%
Хнрургнческий (первая группа)	100	40,5
Комбннированный (вторая группа)	96	38,9
Комплексный (третья группа)	51	20,6
Всего ...	247	100

у 38 IIа стадия) — сочетание операции, химиотерапии и гормонотерапии. Лечение начинали с операции. Стадию, установленную до операции по отечественной и международной номенклатуре, уточняли по результатам гистологического исследования. Как правило, производили типичную радикальную мастэктомию (оперирована 81 больная раком I стадии и 120 — раком II стадии). При наличии сопутствующих заболеваний объем оперативного вмешательства уменьшали. Радикальная операция по Пейти произведена 8 больным раком I стадии и 15 — II стадии, секторальная резекция — 14 и 9 больным соответственно.

Во второй и в третьей группах при лейкопении к началу лечения вместо химиотерапии проводили послеоперационную лучевую терапию. Комбинированное лечение во второй группе начинали с операции. Первую дозу тиофосфамида — 50—60 мг — вводили внутриартериально в конце операции. В послеоперационном периоде производили 2—3 инъекции препарата в той же дозе с интервалом 7 дней до суммарной дозы 180—200 мг или внутримышечно через день в дозе 10—15 мг до суммарной дозы 200 мг.

При комплексном лечении больных третьей группы операцию сочетали с послеоперационной химиотерапией тиофосфамидом по той же схеме и дополнительно проводили гормонотерапию непрерывно в течение 2 лет (больных, у которых была сохранена менструальная функция и находящихся в менопаузе, длящейся до 5 лет, подвергали овариэктомии, после чего им назначали андрогены или кортикостероиды; больным в глубокой менопаузе вводили эстрогены). После окончания первоначального лечения больные всех трех групп находились под динамическим наблюдением и при появлении рецидива или метастазов получали соответствующее лечение (табл. 4).

Из 247 больных 41 умерла в период от 8 мес до 11 лет (у 13 была I стадия и у 28 — IIа). У 9 больных в сроки от 1 года до 7 лет развился рак второй молочной железы. Рецидивы или метастазы возникли в сроки от 1 года до 10 лет у 14 больных (у 4 была I стадия и у 10 — IIа).

Общий показатель 5-летней выживаемости составил 88,8%, при I стадии — 97,6 %, при IIа — 78 %. Существенных различий в показателях выживаемости больных в зависимости от метода терапии не выявлено. Приведенные результаты лечения больных раком молочной же-

Таблица 4. Выживаемость больных раком молочной железы после лечения разными методами

Метод лечения	Число больных	Выживаемость, %	
		5-летняя	10-летняя
Хирургический (первая группа)	100	84,0	73,0
Комбинированный (вторая группа)	96	83,3	67,7
Комплексный (третья группа)	51	86,2	64,2
Всего ...	247	88,8	69,2

лезы в ранних стадиях еще раз убеждают в том, что существенного влияния на выживаемость первоначальное лечение не имеет.

В связи с этим в 1973—1980 гг. было проведено исследование с целью выяснения эффективности экономных операций — радикальной резекции и радикальной мастэктомии с сохранением большой грудной мышцы. В исследование были включены 117 больных с опухолями диаметром не более 3 см (T1—2), локализовавшимися в верхненаружном квадранте железы.

Радикальная резекция выполнена у 73 (62,4 %) больных, из которых у 16 после операции обнаружены единичные метастазы в подмышечных лимфатических узлах (N1), радикальная мастэктомия с сохранением большой грудной мышцы — у 44 (37,6 %), из которых у 6 обнаружены единичные метастазы в подмышечных лимфатических узлах. При изучении отдаленных результатов установлено, что 5-летняя выживаемость после радикальной резекции составила 92,7 %, 7-летняя — 90 %, а после радикальной мастэктомии с сохранением большой грудной мышцы — 87,8 и 75 % соответственно. Частота местных рецидивов после радикальной резекции составила 8,2 %, а после радикальной мастэктомии с сохранением большой грудной мышцы — 2,2 %, т. е. было в 3,5 раза ниже. Однако частота метастазирования в обеих группах примерно одинакова — 10,9 и 13,6 % соответственно.

Таким образом, необходимо подчеркнуть, что хирургический метод лечения в качестве самостоятельного

может быть прнменен в раннх стаднях рака молочной железы — T1—2N0M0. Прн локалнзации опухолн в верхненаружном квадранте железы можно пронзвестн раднкальную резекцню. Операцней выбора (при опухолях других локализаций) является раднкальная мастэктомия с сохраненнем большой грудной мышцы. Прнмененне комплексного метода не улучшает отдаленные результаты, а проведенне лучевой терапии после операцин может прнвести к уменьшению частоты местных рецнднвов заболевання.

Глава 6

КОМПЛЕКСНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Лучевая терапня прн раке молочной железы чрезвычайно важна. Этот метод леченця, получившнй шнрокое распространенне, можно прнменять как самостоятельно, так и в сочетании с другнмн методамн. Сочетанне облучення с оператнвным вмешательством (до нли после него) позволяет пронзводнть операцню в более благопрнятных условнях, которые создаются вследствне гнбелн большннства опухолевых клеток н резкой девнталнзацин оставшнхся.

Облученне в сочетании с химногормональной терапией является основным компонентом лечення распространенных стадий рака молочной железы. Уменьшенне выраженностн н отграннченне опухолевого процесса нногда позволяет перевестн таких больных в операбельное состоянне. Лучевую терапню в том нлн нном внде успешно прнменяют при рецнднвах опухолн, метастазах в коже, регнонарных лнмфатнческнх узлах, костях, легкнх и даже головном мозге.

Постоянно меняются варнанты и способы лучевого воздействня — от нспользовання ортовольтной рентгенотерапнн до прнменення тормозного излучення и электронного пучка бетатронов и линейных ускорителей; от адъювантного, дополняющего операцню лечебного фактора до самостоятельного метода лечення н от строго локального метода раднацнонного воздействня до опосредованного угнетення функцнн гнпофнза с помощью протонного пучка. Разнообразны цель и задачи, форма н методика лучевого лечення рака молочной железы. В связн со стремленнем улучшнть непосредственные н отдаленные результаты лечения вознnкла ндея нспользо-

вать облучение вместе с операцией, т. е. проводить комбинированное лечение.

Существуют три способа комбинированного лечения: 1) облучение в предоперационном периоде с последующим оперативным вмешательством; 2) операция с последующей лучевой терапией; 3) лучевая терапия как перед, так и после операции.

С. А. Холдин (1975) определил четкие клинические показания к назначению предоперационного облучения:

1) инфильтративный рост опухоли без сколько-нибудь ощутимых границ;

2) проникновение опухоли в толщу кожи или глубоко в фасциально-мышечные слои, выход опухоли за пределы молочной железы;

3) наличие ракового лимфангита по ходу магистральных лимфатических узлов и в толще кожных покровов;

4) многочисленные метастазы в подмышечных лимфатических узлах, особенно если имеется связь узлов с основным очагом в зоне непрерывных лимфатических тяжей;

5) выраженный отек молочной железы, свидетельствующий о блокаде отводящих лимфатических путей;

6) быстрый темп роста опухоли, особенно у молодых женщин.

В большинстве случаев цель предоперационной лучевой терапии — девитализация первичной опухоли и субклинических метастазов за счет уменьшения массы опухоли, перевод процесса в операбельное состояние и иногда увеличение продолжительности жизни больных.

При операбельных опухолях (T1—2) и единичных метастазах в лимфатических узлах подмышечной области целесообразно использовать методику предоперационного облучения первичной опухоли и подключично-подмышечной зоны крупными фракциями в течение 5 дней до суммарной очаговой дозы 27 и 20 Гр соответственно, а при более распространенном процессе — метод обычного фракционирования — до 45—50 Гр на опухоль и регионарные зоны [Даценко В. С., 1981].

Г. В. Голдобенко и соавт. (1979) считают, что концентрированная лучевая терапия не осложняет хирургическое вмешательство, проводимое в ближайшие 1—3 дня после облучения. Авторы указывают, что концентрированное облучение по сравнению с обычным фракционированием не увеличивает 5-летнюю выживаемость больных с опухолями III стадии, но уменьшает продол-

жительность радикального лечения на 6—7 нед. Целесообразность проведения лучевой терапии в качестве предоперационной подготовки была подтверждена многими исследователями [Барановский Г. И., 1971; Артюх Г. В., 1975; Павлов А. С., Даценко В. С., 1979].

Операбельность после проведения лучевой терапии оценивают по-различному. В. С. Даценко и Л. Е. Мачиевой (1977) удалось выполнить операцию у 65 из 88 больных, из них 19 % живут 5 лет без рецидива и метастазов, у 22 % выявлены рецидивы. A. Zucali и соавт. (1976) смогли выполнить операцию только у 133 из 454 больных, которым в качестве предоперационной подготовки была проведена лучевая терапия. Средняя продолжительность жизни оперированных больных составила 3,9 года, неоперированных — 2,1 года.

По данным P. Goldug (1976), после лучевой терапии операбельными были лишь 64 из 276 больных. Предоперационная лучевая терапия уменьшает возможность возникновения местных рецидивов. Применение ее при II и III стадии рака молочной железы, по данным ряда авторов, позволило снизить процент рецидивов с 18 до 2,3—8 [Vaeth J. et. al., 1972].

Однако предоперационная лучевая терапия имеет недостатки. Во-первых, она оказывает только местно-регионарное действие, не снижая частоты появления отдаленных метастазов. Во-вторых, при проведении лучевой терапии, как показали клинические и морфологические исследования, повреждается не только опухолевая ткань, но и окружающие ее нормальные ткани. Из-за значительных местных повреждений в ряде случаев отодвигаются сроки операции. Остающиеся же в опухоли жизнеспособные клетки могут служить источником отдаленных метастазов. По данным В. С. Даценко (1979), увеличение интервала между окончанием лучевого лечения и операцией более чем на 4 нед ухудшает 3-летние результаты лечения.

При операбельных опухолях (T1—2) с единичными метастазами в лимфатических узлах подмышечной области целесообразно использовать методику предоперационного облучения крупными фракциями на первичную опухоль и подключично-подмышечную зону в течение 5 дней до суммарной очаговой дозы 27 и 20 Гр соответственно, а при местно-распространенном раке — метод обычного фракционирования до 45—50 Гр на опухоль и регионарные зоны [Павлов А. С., 1968; Даценко В. С., 1979; Пав-

лов А. С., Даценко В. С., 1978]. В подавляющем большинстве случаев (N 1) очаговая доза на подмышечно-подключичную зону составляла 35 Гр.

До операции надо облучать молочную железу и все зоны регионарного метастазирования. Первоначально перед операцией облучают зоны предстоящего оперативного вмешательства — молочную железу и подмышечные лимфатические узлы, а после радикальной мастэктомии — над-, подключичную и парастернальную зоны [Павлов А. С., 1967, 1968; Даценко В. С., 1970]. Подобную методику облучения используют большинство отечественных исследователей [Холдин Р. А., Дымарский Л. Ю., 1975; Дымарский Л. Ю., 1980].

В. С. Даценко (1981) показал возможность применения двух вариантов предоперационного облучения. Первый вариант использовали при наружных локализациях опухоли, единичных метастазах в подмышечных лимфатических узлах и отсутствии поражения парастернальной лимфатической цепочки. Предоперационную лучевую терапию проводили в два этапа. Вначале, учитывая небольшую вероятность поражения парастернальных лимфатических узлов, облучали молочную железу и над-, подключичную и подмышечную зоны. При хорошей переносимости лучевого воздействия с 3-й недели подключали парастернальное поле. Через 3,5 нед после начала облучения заканчивали обработку подключично-подмышечной зоны, через 4 нед — надключичной и молочной железы. В дальнейшем на протяжении 2 нед облучали только загрудинное поле. За это время обычно полностью стихала лучевая реакция на коже железы и подмышечной области, и на следующий день после окончания лучевой терапии проводили оперативное вмешательство.

Второй вариант предоперационной лучевой терапии применяли при медиально-центральной локализации новообразования с метастазами в подмышечных лимфатических узлах. В этой ситуации необходимо одновременное лучевое воздействие на первичный очаг и все зоны регионарного метастазирования. В течение первой недели облучали железу, надключичную, подключичную и подмышечную зоны.

При хорошей переносимости лучевого лучения со 2-й недели подключали парастернальное поле. Как и при первом варианте, к железе подводили суммарные очаговые дозы 45 Гр, подмышечно-подключичной зоне — 35 Гр, надключичной — 45 Гр.

На лимфатические узлы, расположенные в первых шести межреберных промежутках, давали 45 Гр, а затем локально, соответственно очагу поражения (данные чрезгрудинной флебографии), дозу доводили до 60 Гр. При втором варианте также нет необходимости выписывать больную до стихания лучевых реакций. За 2,5 нед, в течение которых облучали только парастернальную область, полностью стихала лучевая реакция на коже железы и подмышечной области, и обычно на следующий день после окончания предоперационного облучения производили оперативное вмешательство.

Приведенная методика предоперационной лучевой терапии, при использовании которой перед операцией облучают молочную железу и все зоны регионарного метастазирования, оправдана с онкологических позиций. Возможность выполнения радикальной мастэктомии сразу после окончания облучения — также важный положительный фактор. Так, по данным Н. Н. Александрова и соавт. (1978), при раке молочной железы III стадии 5-летняя выживаемость после операции с предоперационной лучевой терапией в режиме обычного фракционирования дозы составила 43,4 %.

Выживаемость таких же больных, оперированных после лучевой терапии по методу крупного фракционирования дозы, равнялась 62,8 %. А. С. Павлов и соавт. (1978) сообщают, что при применении предоперационной крупнофракционной лучевой терапии выживаемость составила $73,9 \pm 3,2$ %.

Лучевая терапия после хирургического лечения утвердилась благодаря ее длительному применению, широкому распространению в онкологической практике и многочисленным статистикам.

По D. Montaque (1972), лучевая терапия после радикальной или модифицированной радикальной мастэктомии показана при: 1) множественных лимфатических узлах, обнаруженных во время операции; 2) большом количестве фиксированных и нефиксированных увеличенных лимфатических узлов (больше 3 см); 3) экстранодулярном поражении, выявленном при гистологическом исследовании препарата. Облучение на переднюю стенку грудной клетки следует добавить также, если: 1) поражено более 25 % подмышечных узлов в препарате; 2) диаметр первичной опухоли превышает 5 см; 3) вовлечена в процесс кожа или фасция большой грудной мышцы; 4) выявлено множественное инвазивное поражение мо-

лочной железы или лимфатической системы клетками опухоли.

Основной задачей послеоперационной лучевой терапии является снижение числа местных рецидивов и уменьшение частоты метастазов в регионарных зонах. Она показана при большой первичной опухоли, медиальной и центральной локализации опухоли, мультицентричности роста, большом числе пораженных лимфатических узлов, удаленных во время операции, нерадикальном характере оперативного вмешательства. Методом обычного фракционирования дозы облучают послеоперационный рубец (до 50—60 Гр) и зоны регионарного метастазирования (до 45 Гр), иногда проводят расщепленный курс [Trommhold H., 1981; Wang C., 1981].

Послеоперационную лучевую терапию, по мнению В. С. Даценко (1981), целесообразно проводить методом обычного фракционирования дозы. Суммарные очаговые дозы в зонах регионарного метастазирования составляли 45 Гр, в области послеоперационного рубца — 55—60 Гр. В ряде случаев при послеоперационной лучевой терапии использовали методику подвижного тангенциального облучения и введения препаратов радиактивного золота (^{198}Au).

Целесообразность проведения облучения после радикальной мастэктомии спорна. Вопрос о том, стоит ли проводить курс облучения после радикальной мастэктомии для увеличения выживаемости, явился предметом ряда специальных исследований. Сообщают о снижении числа местных рецидивов после послеоперационной рентгенотерапии с 16,4 до 4 % [Peters V., 1970[.

J. Bedwinek и соавт. (1982) приводят результаты лечения 183 больных раком молочной железы III и локализованной стадий, в том числе 36 с воспалительными формами. Преобладали далеко зашедшие процессы (T1—2 у 28 больных, T2—3 у 110). Послеоперационное облучение проводили с тангенциальных полей (40—50 Гр за 4—5 нед), при проведении только лучевой терапии использовали дополнительную дозу 15—25 Гр на остаточную опухоль. Все группы лимфатических узлов облучали в дозе 40—50 Гр. При невоспалительных формах частота местных рецидивов и метастазов при опухолях, относящихся к категории T3, после проведения одной лучевой терапии составила 45 %, после комбинированного лечения (лучевая терапия с химиотерапией) — 12 %, для больных с опухолями, относящимися к категории T4, со-

ответствующие показатели равнялись 65 и 13 %. При опухоли диаметром до 5 см эти показатели составили 50 и 15 %, от 5 до 8 см — 43 и 14 %, более 8 см — 75 и 5 %, для опухоли категории N2—3 соответственно 58 и 18 %. Доза 40—70 Гр не оказывала влияния на частоту рецидива. При воспалительных формах результаты лечения с применением обоих методов существенно не различаются. У 70 % больных развились отдаленные метастазы. По мнению авторов, комбинированное лечение показано во всех операбельных случаях, хотя при местнораспространенных формах к моменту установления диагноза, вероятно, уже имеются субклинические отдаленные метастазы. Местное лечение необходимо проводить одновременно с химиотерапией.

G. Fletcher и соавт. (1979) установили, что послеоперационное облучение всех зон при наличии метастазов в подмышечных лимфатических узлах позволяет улучшить 8-летнюю выживаемость с 45 до 60 %. Послеоперационная лучевая терапия не только уменьшает вероятность появления метастазов в загрудинных лимфатических узлах, но и способствует девитализации микрометастазов в надключичных и верхних подмышечных узлах, не удаленных во время операции. Авторы считают, что одной из причин неудач хирургического лечения является распространение рака в ретростернальные лимфатические узлы. При отказе больных от радикальной мастэктомии оправдано выполнение секторальной резекции с последующей лучевой терапией. При этом во избежание поздних лучевых осложнений целесообразно облучать всю молочную железу в дозе не более 50 Гр и после этого продолжать дополнительно облучать рубец. E. Dragon и соавт. (1979) сообщили, что при III стадии рака молочной железы послеоперационная лучевая терапия (облучали надключичные и загрудинные лимфатические узлы в дозе 45 Гр) позволяет добиться 5-летней выживаемости, равной 32,5 %.

В качестве самостоятельного метода лучевую терапию можно применять при наличии противопоказаний к оперативному лечению, неоперабельных и отечно-инфильтративных формах рака и отказе больных от операции. В таких случаях чаще всего проводят дистанционную гамма-терапию в дозе не менее 60—70 Гр на опухоль железы и 50 Гр на зоны регионарного метастазирования в течение 5—7 нед (Frischbier H., Brufman S., 1981].

При радикальном химиолучевом лечении после 3-недельного перерыва и стихания реактивных явлений на коже проводится второй этап лучевой терапии по той же схеме. Суммарные дозы на опухоль молочной железы и подмышечные метастатические узлы доводят до 60—70 Гр.

A. Treurniet-Douker (1980) приводит результаты лучевого лечения 129 больных раком молочной железы III стадии. Сначала использовали ортовольтную рентгенотерапию, а затем ^{60}Co или электронный пучок. Сравнительная оценка результатов лечения в зависимости от используемой энергии показала некоторое преимущество электронного излучения в течение первого года, а 5-летняя выживаемость оказалась одинаковой: значительно выше в группе больных старше 55 лет (93 по сравнению с 36 больными моложе 55 лет). Не отмечено корреляции между выживаемостью и размером опухоли, наличием кожных симптомов и ульцерации. При рожистоподобных формах рака зарегистрирована наименьшая продолжительность жизни больных: в среднем 13 мес по сравнению с 24 мес при обычном раке.

E. Dargon (1979) сообщил об использовании концентрированного лучевого лечения больных раком молочной железы стадий T3N0—3 по радикальной программе. Молочную железу облучали на телегамма-установке с двух встречных полей в дозе 50—55 Гр за 5—6 нед и дополнительно прицельно — опухоль с помощью электронного пучка в дозе 15—30 Гр за 1—2 нед. Загрудинные лимфатические узлы облучали в дозе 45 Гр за 4—5 нед. Такую же дозу подводили к надключичным лимфатическим узлам, а при стадии N3 дополнительно облучали пальпируемые лимфатические узлы в дозе 15—20 Гр. Доза на подмышечные узлы составляла 60—65 Гр за 6—7 нед и дополнительно на пальпируемые узлы — 10—20 Гр. При использовании такой методики 5-летняя выживаемость достигает, по данным разных авторов, 30—62 % при хорошем косметическом эффекте.

Как видно из приведенных данных, консервативная лучевая терапия не дает стойкого излечения, прогрессирование местного процесса наступает через короткий срок. В связи с этим попытка использовать для лечения местно-распространенного рака молочной железы только лучевую терапию не привела к успеху.

В последние годы внимание онкологов привлекает возможность применения модификаторов (искусственная

гипергликемия, гипертермия), сенсибилизирующих опухоль к действию лучевой и химиотерапии. Исследования в этой области были проведены В. С. Шапотом (1970). Внедрению в клиническую практику гипертермии и искусственной гипергликемии были посвящены работы Н. Н. Александрова и соавт. (1975). Необходимо отметить, что применение в онкологии режимов общей гипертермии и многочасовой гипергликемии сопровождалось осложнениями (коллаптоидные состояния, гематурия, тромбоэмболия) [Lippman H. et al., 1976]. Это послужило поводом к разработке и применению таких методик, как локальная СВЧ-гипертермия и искусственная кратковременная гипергликемия. В частности, в исследованиях С. П. Ярмоненко и соавт. (1981) было обращено внимание на возможность применения в онкологической практике с целью повышения радиационного эффекта индуцированной кратковременной гипергликемии. В экспериментах доказано, что наиболее эффективно применение индуцированной кратковременной гипергликемии в течение первых 3 ч после облучения (коэффициент усиления равен 1,7).

В ВОНЦ АМН СССР проведено изучение модифицирующего влияния индуцированной кратковременной гипергликемии в сочетании с предоперационным облучением и химиотерапией при местно-распространенном раке молочной железы [Поддубный И. К., 1986]. Сеансы искусственной гипергликемии проводили в отделении реанимации и интенсивной терапии в течение 3 ч после облучения. Индуцированная кратковременная гипергликемия создавалась путем внутривенной инфузии 20 % раствора глюкозы (через предварительно установленный по Сельдингеру подключичный катетер). Содержание глюкозы в крови в течение 25—30 мин достигло 25—30 ммоль/л и сохранялось на этом уровне практически до конца сеанса искусственной гипергликемии.

В порядке предоперационного лечения применяли следующие схемы лучевой и химиотерапии на фоне кратковременной гипергликемии. В первой группе больные с опухолью IIIа стадии (17) получали предоперационную дистанционную гамма-терапию крупными фракциями на область железы и подмышечную зону (разовая очаговая доза 5 Гр). Облучение проводили ежедневно в течение 4 дней. Суммарная очаговая доза достигала 20 Гр. Сеансы искусственной гипергликемии проводили в 1-й и на 3-й день после окончания облучения. Радикальную маст-

эктомию с сохранением большой грудной мышцы выполняли на 5-й день от начала лечения. Контрольной служила другая группа больных, получавших идентичное облучение без применения радиомодификатора (26 больных с опухолями IIIа стадии). Радикальную мастэктомию также выполняли на 5-й день от начала лечения. В послеоперационном периоде в обеих группах больных проводили адъювантную химиотерапию.

Во второй группе больных с опухолью IIIб стадии (выраженный отек кожи молочной железы, поражение надключичных лимфатических узлов, отечно-инфильтративные формы), состоявшей из 12 человек, проводили лучевую и химиотерапию на фоне кратковременной гипергликемии. Лучевую терапию осуществляли по радикальной программе (суммарная очаговая доза составила 70 Гр). На первом этапе выполняли дистанционную гамма-терапию крупными фракциями на область молочной железы 2 раза в неделю, разовая очаговая доза (РОД) составляла 5 Гр. Регионарные зоны облучали ежедневно с помощью мелких фракций, РОД составляла 2 Гр. Сеансы индуцированной кратковременной гипергликемии выполняли 2 раза в неделю сразу же после облучения железы. На фоне облучения проводили два курса химиотерапии по схеме VAM (винкристин 1 мг/м^2 внутривенно в 1-й день, адриамицин 50 мг/м^2 внутривенно на 2-й день, метотрексат 30 мг/м^2 внутривенно на 3-й день).

На втором этапе дистанционную гамма-терапию проводили ежедневно, РОД по 2 Гр на молочную железу и регионарные зоны. На фоне лучевой терапии проводили третий и четвертый курсы химиотерапии по схеме VAM. Радикальную мастэктомию с сохранением большой грудной мышцы выполняли через 3 нед после окончания второго этапа лучевой терапии. В качестве контрольной служила группа больных раком молочной железы IIIб стадии (22 человека), которым проводили дистанционную гамма-терапию в изоэффективной дозе мелкими фракциями ежедневно, РОД по 2 Гр на железу и регионарные зоны, а также химиотерапию по схеме VAM.

В третьей группе, включавшей 11 больных раком молочной железы IIIб стадии (вторично-отечные формы), проводили дистанционную гамма-терапию крупными фракциями 2 раза в неделю, РОД 5 Гр в течение 4 нед. Суммарная очаговая доза составляла 40 Гр. Регионарные зоны облучали ежедневно мелкими фракциями, РОД 2 Гр. На фоне лучевой терапии сеансы кратковременной

гипергликемии осуществляли 2 раза в иеделю сразу же после облучеиия опухоли. Кроме того, проводили два курса химиотерапии по описаииой выше схеме VAM. Радикальиую мастэктомию с сохраиеиием большой грудиой мышцы выполияли через 3 иед после окончания предоперационной терапии. В контрольиой группе, включавшей 14 больных раком IIIб стадии, проводили предоперациоииую лучевую терапию, суммариая очаговая доза по 40 Гр (РОД 2 Гр) иа область железы и региоиарные зоны. На фоие облучения также выполияли два курса химиотерапии теми же препаратами и в тех же дозах. Радикальиую мастэктомию производили через 3 иед после облучеиия.

Осиовываясь иа получеииых дaииых [Поддубиый И. К., 1986], можио считать, что разработаиная и впервые примеиеиная в клииике методика индуцироваиной кратковремеииой гипергликемии в качестве модификатора лучевой и химиотерапии не дает осложнеиий как при проведеиии процедуры, так и после иее. Индуцироваииая кратковремениая гипергликемия способствует более быстрой регрессии опухоли в молочной железе и переходу первичио-иеоперабельного рака в операбельиую форму. Так, в обследованиой группе больных полиый клииический эффект отмечеи у 43,5 %, а в коитрольиой (лечение проводили без примеиения модификатора) — у 16,7 % больных.

Индуцироваииая кратковремениая гипергликемия приводит к уменьшеиию частоты местных рецидивов у оперированиых больных, т. е. повышает абластичиость условий, в которых выполияют радикальиую мастэктомию с сохраиением большой грудной мышцы. Частота местиых рецидивов у больиых, которым предоперациониую терапию проводили без примеиеиия модификатора, составила 6 %, у больиых, получавших предоперациоииую терапию иа фоне искусствеииой гипергликемии, местиых рецидивов ие выявлеио.

Кратковремеииая искусствеиная гипергликемия, оказывающая модифицирующее действие иа предоперационное облучеиие и химиотерапию, способствуя сиижеиию частоты местиых рецидивов, практически ие влияет иа отдалеииые результаты лечения, что подтверждают результаты определеиия частоты отдалеииых метастазов. Так, в группе больиых, лечениых с примеиеиием модификатора, оии выявлеиы у 16,6 %, а в коитрольиой группе — у 12,5 % больиых.

Разработанная и примененная в клинике методика индуцированной кратковременной гипергликемии, используемой в качестве модификатора лучевой терапии и химиотерапии при местно-распространенных формах рака молочной железы, улучшает непосредственные результаты предоперационной терапии способствует уменьшению частоты рецидивов, не дает осложнений как при проведении процедуры, так и в послеоперационном периоде. В связи с этим метод может быть рекомендован в качестве компонента комплексной терапии онкологических больных.

Не менее интересным представляется действие другого радиомодификатора — гипертермии. Радиосенсибилизирующее влияние гипертермии обусловливается не только дополнительным перегреванием опухолевых клеток, но и нивелировкой различных фаз клеточного цикла, так как наиболее термочувствительны опухолевые клетки в фазах M и S клеточного цикла [Gerrwerk L., 1975]. Следует также отметить влияние гипертермии на иммунитет. Н. Н. Александров и соавт. (1975) показали, что применение общей гипертермии в комплексном лечении онкологических больных не усугубляет исходной иммунодепрессии, но вызывает в ближайшие сроки после завершения термического воздействия благоприятные сдвиги иммунологических показателей. Применение управляемой локальной СВЧ-гипертермии в комплексе лечебных мероприятий при раке молочной железы III стадии позволило повысить 5-летнюю выживаемость с 50 до 62,1 %.

В ВОНЦ АМН СССР с 1972 г. при генерализованном раке молочной железы с преимущественным поражением скелета применяют облучение гипофиза с помощью медицинского протонного пучка на синхротроне. Подавление гормонообразующей функции гипофиза протонами проводят с целью опосредованного тормозящего воздействия на опухолевый процесс в целом. Облучение осуществляют многопольно-конвергентным узким пучком протонов с энергией 200 МэВ «напролет» с 25—100 полей входа в левой височной области при однократно подводимой дозе 100—130 Гр. При фракционированном облучении доза в точке конвергенции достигает 180 Гр. Используют круглые поля диаметром 5—10 мм. Максимально подводимая доза на одно поле не превышает 6 Гр, минимальная доза — 2 Гр.

Принимая во внимание тот факт, что эффект от протонного облучения гипофиза реализуется в сроки до 4—6 мес, у большей части этих больных он не успевал реа-

лизоваться или наступал тогда, когда процесс уже был необратим. С 1979 г. во ВОНЦ АМН СССР применяют методику сочетанного лучевого одновременного воздействия на гипофиз и непосредственно на метастатический процесс в скелете (многозонная гамма-терапия с использованием крупнопольного облучения методом среднего фракционирования).

Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, впервые выявленное у части больных с опухолью IIб стадии, существенно ухудшает прогноз заболевания. В связи с этим возникает вопрос: дополнять хирургическое вмешательство химиотерапевтическим воздействием или нет? Этот вопрос решается неоднозначно.

В серии классических работ G. Bonadonna и соавт., проводившихся с 1972 г., убедительно показана целесообразность проведения адъювантной химиотерапии при метастазах в регионарных лимфатических узлах. Эти же авторы указывают, что лечение по схеме CMF приводит к повышению 8-летней выживаемости на 20 % у больных репродуктивного периода. Улучшение отдаленных результатов у больных с опухолью, относящейся к категории T1—2N1M0, получавших адъювантную химиотерапию тиофосфамидом и 5-фторурацилом, по сравнению с больными, которым проводили адъювантную лучевую терапию или вообще не проводили послеоперационное лечение, наблюдали В. П. Демидов и соавт. (1983).

Одним из первых рандомизированных исследований, проведенных в нашей стране, показавших целесообразность и эффективность применения адъювантной химиотерапии, является работа, выполненная В. Ф. Семиглазовым (1985), в основу которой положены клинические наблюдения за 1228 больными раком молочной железы. В то же время существует мнение, что адъювантная химиотерапия у больных, находящихся в менопаузе, неэффективна [Reusch K., 1983].

Если в вопросе о лечении рака молочной железы ранних стадий (I—IIа) имеется ясность и рекомендуются в основном хирургические методы, то при раке более поздних стадий применяют весь арсенал существующих методов.

По данным ряда авторов, у 10—40 % больных к моменту лечения имеются местно-распространенный процесс [Баженова А. П., 1975; Викманис У. Э., 1975; Грицман Ю. Я., 1977; Bonadonna G., 1964]. Понятие «местно-распространенный рак» молочной железы включает как

обширность поражения ткани молочной железы, так и распространенность регионарного метастазирования. Ю. Я. Грицман и соавт. (1977) относят к местно-распространенному раку молочной железы инфильтративно-отечную, язвенно-инфильтративную и воспалительную формы заболевания, а также все узловые формы с метастазами в надключичные лимфатические узлы. A. Kagan и соавт. (1973) считают неоперабельными всех больных раком III стадии. По данным I. Burn (1977), к локальным ракам можно отнести только опухоли категории T1—2N0—1M0. Остальные стадии, по его мнению, следует рассматривать как местно-распространенные формы. И. Г. Соколова (1983) относит к местно-распространенному раку молочной железы опухоли IIIб и IIIв стадий (T1—2N2, T3—4N1—2, T1—2N3) и инфильтративно-отечные формы.

Эффективность лечения рака молочной железы изучают многие исследователи. Наибольшие трудности представляет лечение местно-распространенного рака, продолжительность жизни нелеченых больных этой группы составляет от 1 до 3 лет (этот срок переживают 40—44 % больных). Чаще всего бурное прогрессирование заболевания, приводящее к трагическому исходу, развивается в течение первых 1—1,5 лет [Fisher B., 1977]. Трехлетняя выживаемость при раке III стадии, независимо от характера лечения, составляет 31,7±5,4 %, 5-летняя колеблется от 31,5 до 50,2 %.

Результаты хирургического лечения местно-распространенного рака молочной железы малоутешительны. При таком лечении ухудшается прогноз, повышается опасность диссеминации опухолевых клеток по раневой поверхности, приводящей к образованию местных рецидивов [Холдин С. А., Дымарский Л. Ю., 1975]. В течение многих лет основным хирургическим вмешательством, обеспечивающим достаточный радикализм при раке молочной железы, служит радикальная мастэктомия. При оценке выживаемости установлено, что при неоперабельном раке (отек кожи над железой, отечная форма опухоли, метастатические узелки в коже, отек руки, метастазы в надключичных лимфатических узлах, отдаленные метастазы) 5 лет после радикальной мастэктомии не прожила ни одна больная [Янишевский Ф. И., 1968; Живецкий А. В., 1975; Святухина О. В., 1978, 1980; Haagencen G., 1969]. Ф. И. Янишевский (1966) сообщил о неблагоприятном прогнозе: 5-летняя выживаемость при чисто хирур-

гическом лечении больных раком III стадии составила 33,3 %.

Интересны данные Г. И. Барановского (1979) о чисто хирургическом лечении рака молочной железы III стадии: 5-летняя выживаемость составила $23,1 \pm 8,3$ %, 10-летняя — $14,2 \pm 7,8$ %. При распространении процесса по лимфатической системе, т. е. при регионарно-распространенном процессе (N2—3), 5 лет не прожила ни одна больная.

Совершенствование методов лечения местно-распространенного рака молочной железы шло в разных направлениях. Одно из них — увеличение объема хирургического вмешательства, связанное с изучением путей метастазирования рака молочной железы и обоснованием применения расширенных операций [Handley R., 1972]. Неудовлетворенность результатами мастэктомии по Холстеду заставила E. Dahl-Hersen (1969) и других исследователей удалять во время операции как парастериальные, так и надключичные лимфатические узлы. Эта операция была названа расширенной, или сверхрадикальной, мастэктомией [Leca D., 1974].

Ряд авторов высказываются в пользу уменьшения объема оперативных вмешательств, считая, что результаты радикальной мастэктомии с сохранением грудной мышцы не хуже, чем при классической радикальной мастэктомии [Kulakowswki A., 1974]. Некоторые хирурги, в частности M. Meyers (1975), пришли к заключению, что выживаемость после радикальной мастэктомии по Холстеду и по Пейти примерно одинакова, но частота послеоперационных осложнений значительно меньше при операции по Пейти.

Лучевая терапия в комбинации с хирургическим методом позволяет существенно снизить частоту местных рецидивов, но процент отдаленных метастазов при этом не изменяется. Так, А. В. Саичакова и соавт. (1972) сопоставили эффективность комбинированных методов лечения рака молочной железы III стадии: пред- и послеоперационное облучение проведено у 117 больных и только послеоперационное — у 114. Отмечено явное снижение числа рецидивов при T4 (с 14 до 5) при сочетании пред- и послеоперационного облучения, но сроки появления и частота отдаленных метастазов не уменьшились.

Таким образом, в план лечебных мероприятий при местно-распространенном раке необходимо включать лучевую терапию, которую проводят в предоперационном

периоде с целью создания наиболее абластичных условий для выполнения операции. Послеоперационную лучевую терапию обычно применяют при недостаточном радикализме операции, центральной и медиальной локализации опухоли, а также при нарушениях правил абластики во время операции.

Однако для лечения местно-распространенного рака молочной железы недостаточно только местно-регионарного действия, оказываемого лучевой терапией. В комплекс лечебных мероприятий необходимо включать методы общего действия, к которым относятся химио- и гормонотерапия [Святухина О. В., 1965; Санчакова А. В., 1972; Дымарский Л. Ю., Бавли Я. Л., 1976]. В последнее время не вызывает сомнения необходимость применения гормонотерапии при первично-распространенном раке молочной железы. Особенно возросло ее значение после накопления опыта эндокринного лечения на основе определения гормональных рецепторов в клетках опухоли.

В настоящее время разработаны методы пред- и послеоперационной химиолучевой терапии. D. Montaque (1978) сообщает о 195 больных с клинически неоперабельной, но технически удалимой опухолью. До операции им проводили лучевую терапию в суммарной дозе 50 Гр. После операции в течение 2 лет больные получали поддерживающую химиотерапию по схеме CMF.

Согласно принятой концепции, отбор больных для системных методов терапии должен основываться на данных о распространенности процесса, состоянии менструальной функции и изучении статуса эстрогенных рецепторов в опухоли: ЭР+ более часто положительно «отвечают» на эндокринную терапию, ЭР — — на химиотерапию.

Согласно современным представлениям о влиянии гормонов на злокачественные опухоли, клетки опухолей, чувствительных к действию гормонов, реагируют на воздействие гормонов так же, как и нормальные клетки той же ткани. Следовательно, и биохимическая цепь гормон — рецептор — эффект в раковых клетках в основном не должна отличаться от таковой в нормальных. На развитие и функцию молочных желез влияют по крайней мере 13 гормонов. Однако доминирующую роль в стимуляции и поддержании роста играет сочетанное воздействие эстрогенов и одного из гормонов гипофиза: пролактина, ФСГ или особой субстанции, названной маммогеном. Таким образом, эндокринная терапия должна быть направлена на полное удаление из организма фактора,

поддерживающего рост, т. е. хотя бы одного из этих гормонов. С этой целью применяют следующие виды лечения:

1) оперативное удалеиие источника гормона (овариэктомия, адреналэктомия, гипофизэктомия);

2) введеиие гормонов для подавления фуикции эндокринной железы (эстрогенов, андрогенов, кортикостероидов, аминоглутатимида);

3) введение антагонистов гормонов, конкурирующих на клеточном уровне (антиэстрогенов, бромкриптина и др.).

Адренал- и гипофизэктомия не имеют преимуществ перед другими методами гормонального лечения, хотя их роль в эндокринной терапии нельзя недооценивать. Создаиие высокоэффективиых препаратов, способных подавить функцию гипофиза и надпочечников, позволит отказаться от травматичных операций, сопровождающихся высокой послеоперационной смертностью. Разработаи метод «лекарственной адреналэктомии» с помощью аминоглутатимида, ио опыт лекарственного подавления секреции отдельных гормонов гипофиза еще не может быть перенесен в клинику. Аминоглутатимид — антиконвульсивный препарат, ингибирующий образование стероидов на раниих этапах, что обусловливает его высокую эффективиость, которая не уступает эффективности хирургической адреналэктомии. Так же высокоэффективны антиэстрогеиы (кломифен, нафоксидин и др.), осуществляющие «лекарствеиную кастрацию».

Успешно развивается лечение физиологически неактивными антиэстрогенными препаратами (нестероидными аитигормонами), непосредственно воздействующими на опухолевую клетку и не затрагивающими центральные механизмы гормоногенеза [Дымарский Л. Ю., 1980]. Тамоксифен, трансизомер производного трифенилэтилена, — препарат нестероидной природы, механизм действия которого окончательно не выяснен. Показано, что он уменьшает число свободных рецепторов и изменяет свойства комплекса эстроген — рецептор [Nicholson R. J., 1979]. Комплекс же тамоксифен — рецептор не способен поддерживать нормальную концентрацию рецепторов стероидных гормонов, и она прогрессивно умеиьшается (блокада генных функций комплексом тамоксифен — рецептор). Основной путь выведения тамоксифена — желудочно-кишечный тракт (через желчные пути), время полувыведения более 7 дней.

Из побочных эффектов лечения тамоксифеном отмечены приливы, нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта, гиперкальциемия, лейко- и тромбопения, боли в костях, ихтиоз, маточные кровотечения, депрессия, бессонница, головокружение, алопеция, возбуждение, усиление либидо, однако эти явления встречаются нечасто. Характерная черта этого препарата, отличающая его от других гормональных средств, — хорошая переносимость [Metz R., 1978; Neuman M., 1978; Firusian N., 1980].

В большинстве работ рекомендуется суточная доза тамоксифена, равная 10—20 мг [Wiggous A., 1978, 1979]. Некоторые авторы применяют дозы 30—40 мг [Neuman M., 1978] и даже до 60 мг [Szawel J., 1980]. Однако эффективность лечения при этом не повышается. Продолжительность применения препарата различна: так, T. Kiang (1977) называет срок 1—3 мес, R. Metz — до 1 года, M. Neuman (1978) рекомендует применять препарат длительно: до тех пор, пока не будут исчерпаны терапевтические возможности или возникнут серьезные осложнения.

Определение рецепторов эстрогенов необходимо для предсказания ответа на эндокринную терапию. Так, например, опухоли, содержащие одновременно с рецепторами эстрогенов рецепторы прогестерона, в 80% случаев реагируют на эндокринную терапию [Osborne L., 1980].

По данным H. Leis (1977), применение после мастэктомии тамоксифена (используют также нафоксидин, кломифен) по 10 мг 2 раза в сутки, обеспечило у 90% больных безрецидивное течение в первые 2 года после мастэктомии. Доказана достаточная эффективность антиэстрогенотерапии при лечении метастазов рака. По мнению B. Stoll и соавт. (1977), этот метод имеет большую будущность.

T. Palshof и соавт. (1980) провели контролируемое исследование по определению роли адъювантной эндокринной терапии у 343 больных. Первоначально выполняли операцию с последующей лучевой терапией. Больным, находившимся в менопаузе, назначали тамоксифен, диэтилстильбэстрол или плацебо (для контроля), больным в пременопаузе — тамоксифен или плацебо. Установлено, что у пременопаузальных женщин тамоксифен не улучшает результаты лечения независимо от статуса эстрогенных рецепторов. У менопаузальных больных с положительными рецепторами эстрогенов более действен тамо-

ксифен, а при отсутствии рецепторов в опухоли лучшие результаты получены при назначении диэтилстильбэстрола.

Некоторые исследователи отрицают роль рецепторов при химиотерапии рака молочной железы [Bonadonna G. et. al., 1980; Kiang D. T., 1980].

В течение 30—40 лет для лечения злокачественных опухолей широко применяют химиотерапию, достоинство которой состоит в том, что она оказывает и местное, и общее воздействие на опухолевые клетки [Стуков А. П., 1974; Дементьева И. М., и др., 1981]. Лекарственную терапию при раке молочной железы применяют, во-первых, с целью предотвращения возникновения рецидивов и метастазов после хирургического или радикального лучевого лечения: по данным О. В. Святухиной (1981), почти у 70 % больных даже в ранних стадиях заболевания имеются субклинические микрометастазы, и, во-вторых, для лечения выявленных после радикального хирургического лечения метастазов и рецидивов. Как правило, химиотерапию применяют при далеко зашедших формах рака молочной железы [Moreno N., 1980].

При раке молочной железы эффективны алкилирующие агенты, антиметаболиты, растительные алкалоиды. Как утверждают А. М. Гарин и соавт. (1974), цитостатическая терапия может дать эффект у большинства больных. Среди алкилирующих цитостатиков наиболее активны тиофосфамид и циклофосфан. Эффективность монохимиотерапии этими препаратами составляет 25—44 % [Barndt J., 1976]. Из антиметаболитов при раке молочной железы применяют 5-фторурацил и метотрексат, которые вызывают ремиссию у 15—45 % больных [Wassermann T. et. el., 1975]. По данным В. Д. Соколовой (1971), наиболее активен при раке молочной железы 5-фторурацил (52 %), затем тиофосфамид (47,6 %), метотрексат (48,8 %) и циклофосфан (42,8 %), винбластин, по ее мнению, практически неэффективен. По данным других авторов, эффективность растительных алкалоидов при раке молочной железы составляет 21—35 %, однако в качестве самостоятельного лечения их не применяют [Wassermann T., 1975].

Из противоопухолевых антибиотиков в последние годы нашел применение адриамицин, который используют и для монохимиотерапии, и в качестве одного из компонентов сочетанной химиотерапии. Препарат эффективен у 32—43 % больных [Meyers A., 1975].

Моиохимиотерапия дает эффект у 30—50 % больиых, но обусловленные ею ремиссии относительно коротки — от 1,5 до 10 мес. В связи с этим продолжались поиски новых путей лекарствеиного лечеиия рака молочной железы. Наиболее целесообразной призиаиа комбинированная химиотерапия, в осиове которой лежит принцип множественного блокирования: вводимые лекарственные вещества блокируют разиые звенья биосинтеза клетки. Возможны комбинации препаратов, действующих на различиые фазы клеточиого цикла, с целью подавления большого числа опухолевых клеток. Другой путь — синхроиизация клеток с помощью одиого препарата в той фазе цикла, в которой оии наиболее чувствительны к другим препаратам [Стуков А. Н., 1979].

Л.Ю. Дымарский (1976) использовал для лечения рецидивов и метастазов рака молочной железы комбинации 5-фторурацила и циклофосфана, а также циклофосфана, метотрексата и винбластииа. Ему удалось получить непосредственииый эффект у 40—70 % больных. В. Д. Соколова (1971) изучала возможности применения комбинаций 5-фторурацила и циклофосфана, циклофосфаиа и метотрексата при распространенном раке молочиой железы. По ее данным, эти схемы давали эффект у 47,6 % больных, длительность ремиссии составляла 1—3 мес. Наиболее чувствительными к противоопухолевым препаратам оказались первичная опухоль железы, метастазы в регионарных лимфатических узлах, коже, мягких ткаиях.

R. Cooper (1969) предложил схему комбииированной химиотерапии, включающую еженедельные внутривенные вливания 5-фторурацила (12 мг/кг), метотрексата (0,75 мг/кг), винкристина (0,025 мг/кг), а также прием внутрь циклофосфаиа (2 мг/кг) и преднизолона (0,75—0,25 мг/кг) ежедневно. Курс химиотерапии проводили в течение 8 нед, после чего осуществляли поддерживающую терапию вплоть до прогрессирования заболевания. Эффективность схемы, по данным автора, составила 90 %. Эта схема комбинированной химиотерапии завоевала иаибольшую популяриость. Ее применяют многие исследователи, придерживаясь методики автора или видоизменяя ее [Александрова Г. И., 1975; Борисов А. И., 1978, 1979; Canelos G., 1975]. Однако подтвердить высокую эффективность данной схемы полихимиотерапии в дальнейшем не удалось. Согласно даниым ряда авторов, лечение с применением схемы, предложенной R. Cooper, и ее модификаций вызывает объективную ремиссию у 47—85 %

больных [Bruner K., 1975; West J., 1976; Dragon V. et al., 1979].

Отмечено, что более чувствительны к комбинированной химиотерапии первичная опухоль, метастазы в регионарных лимфатических узлах и мягких тканях. При этих локализациях поражения химиотерапия оказывается эффективной у 78,5—84,3 % больных [Борисов А. И., 1979; Gallmerer W., 1975].

Большинство исследователей применяют химиотерапию в сочетании с гормонотерапией [Святухина О. В. и др., 1974; Pawiliki M., 1978]. Наиболее удачна комбинация химиотерапии с кортикостероидами. Эффективность такого лечения повышается на 17—18 % [Korman D., 1975; Ramierz G., 1975].

А. И. Борисов (1979) предложил при распространенном раке молочной железы проводить комбинированную химиотерапию по схеме, предложенной R. Cooper, в течение 4 нед с 4-недельным интервалом. В сочетании с гормонотерапией, включающей овариэктомию, метод оказался эффективным у 88,5 % больных.

Успехи химиотерапии при метастатическом раке молочной железы навели на мысль о возможности применения ее в качестве предоперационной подготовки у больных местно-распространенным раком. Целесообразность этого подтверждается исследованиями, согласно которым на любом этапе развития опухоли может наблюдаться «скрытая диссеминация», причем при распространенном местном процессе вероятность такого процесса возрастает. Об этом же свидетельствует факт выявления опухолевых клеток в крови, определенная часть которых остается жизнеспособной [Лазичев Ю. Д., 1973].

Е. Б. Полевая (1975) сообщает о применении химиотерапии на фоне гормонального лечения в предоперационном периоде у молодых женщин с местно-распространенным раком молочной железы. Проводили внутриартериальную регионарную химиотерапию и системную монохимиотерапию тиофосфамидом, 5-фторурацилом, циклофосфаном, и лечение по схеме, предложенной R. Cooper, в течение 4 нед. Выраженный клинический эффект наблюдался у 50 % больных. Всем пациенткам удалось произвести радикальную мастэктомию, после которой 3 года прожили 46,1 % больных, 5 лет — 28,9 %.

Предоперационная химиотерапия может быть применена в двух вариантах: в виде внутриартериальной регионарной либо системной моно- или полихимиотерапии.

Б. Г. Гольдмаи (1975) при местно-распространением раке молочной железы применял внутриартериальную регионариую химиотерапию (тиофосфамид или 5-фторурацил) иа фоне гормоиотерапии. У 21 из 23 больиых иаблюдался клинический эффект: у 14 — выраженный и у 7 — удовлетворительиый. Операция выполиеиа 19 больным.

Ю. Д. Лазичев и соавт. (1973) провели у 101 больиой виутриартериальную химотерапию комбинацией 5-фторурацила и циклофосфаиа или 5-фтлорурацила и тиофосфамида. Клииический эффект отмечеи у 88 больиых, мастэктомию удалось выполиить у 73. Внутриартериальиая регионариая химиотерапия эффективна как метод предоперациоииой подготовки. Однако, по даиным миогих авторов, почти у каждого 3-го больиого иа фоие такого лечения развиваются тяжелые осложиения, связаиные с катетеризацией артерии, сосудистыми расстройствами после введения противоопухолевых препаратов. Кроме того, иаблюдались случаи общей инфекции (сепсис) или местной (нагноеиие) [Гаспаряи С. А. и др., 1970].

Особого внимаиия заслуживает применение в качестве предоперационной подготовки системиой химиотерапии [Санчакова А. В., 1972]. По миеиию Б. Г. Гольдмана (1975), эффективной схемой химиотерапии, проводимой в плаие предоперациоииой подготовки, является комбинация тиофосфамида и 5-фторурацила, особеиио при примеиеиии высоких разовых доз тиофосфамида. По данным автора, комбииация оказалась эффективной у 80,9 % больиых, причем выражеиный клииический эффект достигиут у 58,7 %. Для получеиия выражеиного эффекта, по мнению автора, доза тиофосфамида должиа составлять ие менее 200 мг и 5-фторурацила — 4000 мг.

У. Э. Викмаиис (1975) при комплексиой терапии местио-распространеииого рака молочиой железы осуществлял моиохимиотерапию тиофосфамидом, вводя высокие разовые дозы (50—60 мг) препарата до, во время и после операции с иитервалом 7 дией. Лечеиие проводили на фоне гормонотерапии. Из 48 больиых с IIIв стадией заболеваиия иепосредствеииый эффект после введеиия одиой или двух доз препарата отмечеи у (37) (77 %) больиых. Из 76 больиых с IV стадией заболеваиия, которые получали предоперациоииую химиотерапию тиофосфамидом в высоких разовых дозах, у 19 (25 %) рецидивы и метастазы возиикли в течение первого года после иачала лечеиия.

A. Paraïoannu (1979) считает, что рак молочной железы к моменту установления диагноза является системным заболеванием. При традиционном лечении обычно удаляют первичную опухоль, но различные стимулирующие факторы, действующие до и после операции, могут способствовать росту микрометастазов, снижая шансы на эффективность последующей терапии. Экспериментальные и клинические доказательства, дополняющие теоретические аргументы, подтверждают целесообразность проведения химиотерапии на первом этапе лечения.

В последние годы при лечении распространенного рака молочной железы широко применяют комбинации препаратов и различные схемы химиотерапии. По данным Mourali (1982), проведение трех курсов химиотерапии по схеме CMF (циклофосфан + адриамицин + 5-фторурацил) позволило добиться полной ремиссии у 11 % больных, частичные ремиссии отмечены у 51 %, незначительные — у 16 %; не было эффекта у 22 %.

По данным других авторов [Abbes M., 1982], та же схема дала отличный результат у 62 % больных, хороший у 45,8 %, оказалась малоэффективной у 37,5 %, эффект отсутствовал у 10,4 % больных.

При использовании комбинации CAF эффект достигнут у 56—72 %, CA (циклофосфан + адриамицин) — у 63 %, CMF (циклофосфан + метотрексат + 5-фторурацил) — у 49 %, CAMF (циклофосфан + адриамицин + метотрексат + 5-фторурацил) и VAC (винкристин + адриамицин + циклофосфан) — у 72 % [Brewin T. B., 1973; Bull J. M., 1978].

Наиболее эффективны схемы химиотерапии, включающие адриамицин, чаще всего такое лечение сочетают с лучевой терапией, хирургическим лечением, гормональным воздействием.

Большинство авторов предлагают проводить многокомпонентное лечение. J. Janssens и соавт. (1981) приводят результаты комбинированной терапии 74 больных с первично-неоперабельными опухолями: T3bT4, N1—3, которым проводили лечение по схеме: химиотерапия (адриамицин, циклофосфамид, винкристин, метотрексат, 5-фторурацил), лучевая терапия или хирургическое лечение, поддерживающая химиотерапия. Переносимость химиотерапии была удовлетворительной, осложнений, приводящих к летальному исходу, не отмечено. Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта наблю-

далнсь у 43 %, кожн н слизнстых оболочек — у 36,9 %, сердечно-сосуднстые — у 20 % больных. Ремнсснн получены у 48 (65 %) больных, в том чнсле частнчные — у 41, полные — у 7; рецндивы прн опухолях T3b возннклн у 75 %, T4 — у 60 %, прн налнчнн метастазов в регионарных лимфатнческнх узлах — у 63 % больных. Средняя длительность ремнссні 33 мес, а продолжнтельность жизни 43 мес. Нанлучшне результаты получены у больных моложе 65 лет прн опухолн стаднн T3b н в случае проведения длнтельной послеоперацнонной нлн послелучевой химиотерапии.

A. Papaioannou (1983) сообщает о результатах хнмиотераппн, проводнмой до н после мастэктомни в сочетаннн с эндокрнннной терапней, а у части больных н лучевой тераппн: 184 больных с местно-распространенным раком железы (T3T4a—b, N0—3) лечнлнсь в пернод с 1978 по 1981 г. Леченне начнналн с 2-дневных курсов хнмнотерапни, повторяемых через 3—4 нед. В 1-й день вводнлн 1,4 мг/м^2 онковнна, 350 мг/м^2 циклофосфана, 30 мг/м^2 адриамнцнна, на 2-й день — 20 мг/м^2 метотрексата, 350 мг/м^2 5-фторурацила (больным в менопаузе начнналн леченне тамокснфеном в дозе 20 мг ежедневно). На втором этапе пронзводилн раднкальную мастэктомию (за полчаса до операцин, в процессе наркоза н первые часы после операцнн вводнлн 1 г 5-фторурацнла). Больным в пернод пременопаузы н менопаузы длнтельностью до года одновременно производили оварнэктомию без учета статуса рецепторов стерондных гормонов. На третьем этапе методом рандомнзацнн определялн группы больных, которым проводнлн лучевую терапню на грудную стенку и регнонарные зоны н начнналн ее через 2—3 нед после операцнн в дозе по 40—50 Гр на поле.

По данным D. Dalley н соавт (1980), положительный эффект от прнменения сочетання цнклофосфамнда, адрнамнцина н 5-фторурацнла отмечен у 62 % больных распространенным раком молочной железы, кроме того, у 19 % уменьшалнсь метастазы менее чем на 50 %, у 19 % рак прогрессировал. Интокснкацня была выражена слабо, наиболее часто проявлялась лейкопенией, инфекционных осложнений не наблюдалн. Кардиотоксичность выявлена у одной больной, получнвшей более 450 мг/м^2. Средняя продолжнтельность эффекта (полная и частичная ремнссня) составнла 18 мес. Выжнваемость среди больных, у которых зарегнстрнрован эффект, значтель-

но выше, чем у тех, у которых наблюдалось прогрессирование процесса.

T. Aisner и соавт. (1982) сообщают о результатах лечения 27 больных местно-распространенным раком молочной железы, которые получали комбинированную терапию аналогичными препаратами. После химиотерапии у 1 (4 %) больной достигнута полная и у 19 (70 %) — частичная ремиссия, 24 больных стали операбельными, из них у 22 выполнена простая или радикальная мастэктомия (у 3 с применением кожного лоскута). После операции возобновлена химиотерапия и у 5 больных отмечена положительная реакция с достижением полной ремиссии. Послеоперационные осложнения были минимальными.

Для определения возможности сочетания комбинированной химиотерапии и лучевой терапии при местно-распространенном раке молочной железы R. Rubens и соавт. (1980) провели рандомизированное исследование. В обследуемой группе лечение начинали с комбинированной химиотерапии адриамицином 70 мг/м^2 в 1-й день и винкристином 1,4 мг/м^2 в 1-й и 8-й день (AV). Проводили четыре курса, повторяя их каждые 3 нед. Через 3 нед проводили мегавольтную лучевую терапию в дозе 40 Гр за 10 фракций в течение 4 нед, а затем лучевую терапию на оставшуюся опухоль — по 3 Гр 3—4 раза. После окончания лучевой терапии повторяли комбинированную химиотерапию по стандартной схеме CMF в виде восьми 2-недельных курсов. Объективная ремиссия достигнута у 83 % больных. Несмотря на высокие дозы препаратов, отмечена высокая частота рецидива заболевания — 50 %.

По сравнению с результатами у больных, получавших только лучевую терапию, зарегистрировано увеличение средней продолжительности ремиссии — соответственно 33 и 10,5 и повышение средней выживаемости — 36 и 25 мес. Таким образом, авторы выявили преимущество сочетания химиотерапии с облучением.

J. Bruckman и соавт. (1979) добились местного излечения у 78 % больных при суммарной дозе более 60 Гр, а при меньшей дозе — только у 39 % больных. Примечательно то, что в дополнение к лучевой проводили химио- и гормонотерапию: 5-летнее безрецидивное течение при интактных лимфатических узлах зарегистрировано у 41 % больных, а при их поражении — у 16 %. Авторы считают, что дополнительная химио- и гормо-

нотерапия увеличивает 5-летнюю выживаемость и продолжительность безрецидивного течения.

В настоящее время большинство исследователей проводят дополнительную, или адъювантную, химиотерапию после операции при локальных опухолях молочной железы, считая, что это увеличивает продолжительность жизни и удлиняет сроки появления рецидивов и метастазов, снижая при этом процент рецидивов на 7—18 % [Вишнякова Е. Г., 1974; Дымарский Л. Ю., 1976; Бавли Я. Л., 1979; Bonadonna G., 1974; Suemasan et al., 1977; Sydney S., 1975; Rossi A. et al., 1978].

Особенно эффективна адъювантная химиотерапия при метастазах в регионарных лимфатических узлах [Meyers M. H., 1976]. Л. Ю. Дымарский (1976) считает обязательным включение профилактической химиотерапии в комплекс лечения рака молочной железы III стадии. Некоторые специалисты сочетают профилактическую химиотерапию с гормонотерапией [Вишнякова Е. Г., 1972; Санчакова А. В., 1972].

Многие исследователи приходят к выводу, что наиболее высокие результаты лечения достигаются в тех случаях, когда используется комплексный метод, т. е. сочетаются как местно-регионарные (операция, лучевая терапия), так и общие (химиотерапия, гормонотерапия) лечебные мероприятия [Живецкий А. В. и др., 1975; Кожевников А. М. и др., 1975; Даценко В. С., 1981; Кыштобаев О. И., 1981].

Использование комплексного лечения рака молочной железы в III стадии значительно повысило 5-летнюю выживаемость. Так, по данным Е. Г. Вишняковой (1974), она достигла 87,5 %, в то время как после комбинированного лечения составляла всего 28 %. А. В. Санчакова (1972) считает, что комплексный метод лечения, состоящий из четырех компонентов (облучение + радикальная мастэктомия + гормонотерапия + химиотерапия), эффективен даже при диффузно-инфильтративной форме рака молочной железы, считающейся высокозлокачественной. По данным М. С. Алферовой (1973), при комплексном лечении 5-летняя выживаемость составила 55,1 %, при комбинированном — 32,9 %, т. е. повысилась на 22,2 %.

M. Meyers (1975) сообщает о 63 000 выживших больных раком молочной железы, леченных в 1940—1969 гг. в 100 клиниках США, причем отмечает значительное увеличение 5- и 10-летней выживаемости в по-

следние годы, особенно у больных с регионарными метастазами (42—54 %), что связано с применением гормоно- и химиотерапии.

Особые трудности возникают при лечении больных с так называемыми отечно-инфильтративными формами, которые встречаются у 2—2,4 % и характеризуются высокой степенью злокачественности, бурным ростом и быстрым метастазированием. У 48—67 % таких больных метастазы выявляются в первые 12 мес, 77—89 % умирают в течение первых 2 лет, поэтому этих больных большинство авторов выделяют в особую группу [Санчакова А. В., 1972; Алферова М. С., 1973; Козел Т. С., 1975; Грецова В. И., 1976; Демин В. Н., 1977; Савран В. Г., 1979; Poliak E., 1978; Arnold D. S., 1979; Krutcilik A., 1979].

С появлением таких методов лечения, как лучевая терапия, гормоно- и химиотерапия, большинство специалистов стали сторонниками только консервативного лечения подобных форм рака молочной железы [Баженова А. П., 1975; Александров Н. Н., 1977].

Суммируя представленные данные, следует признать, что за последние годы достигнуты значительные успехи в комплексном лечении местно-распространенного рака молочной железы. Однако в каждом из вопросов, составляющих проблему лечения рака молочной железы, имеется много неясностей, спорных фактов, требующих дальнейшего изучения. Получили широкое распространение современные методы терапии, особенно рациональное сочетание местно-регионального воздействия с общим (химиогормональная терапия).

В отделении опухолей молочных желез ВОНЦ АМН СССР с 1975 по 1983 г. под наблюдением находились 550 больных с местно-распространенным раком молочных желез. В зависимости от времени проведения лечения и применяемых методов больные разделены на две группы. Первая группа состояла из 320 больных (1975—1980 гг.), которым проводили лучевую, лекарственную и гормональную терапию в сочетании с радикальной мастэктомией по Холстеду.

Вторая группа включала 230 больных (1981—1983 гг.), которым проводили лучевую и лекарственную терапию по разным схемам с обязательным включением адриамицина, гормонотерапию в соответствии с выявленными рецепторами стероидных гормонов и радикальную мастэктомию с сохранением большой грудной мышцы по Пейти.

Таблица 5. **Распределение больных по распространенности опухолевого процесса**

Распространенность процесса	Чнсло больных	
	абс.	%
T1—2N3M0	45	14,2
T3—4N3M0	146	45,6
T1—2N2M0	28	8,7
T3—4T1—2M0	101	31,5
Всего ...	320	100,0

Таблица 6. **Распределение больных ло возрасту**

Возраст, годы	Чнсло больных	
	абс.	%
20—29	8	2,6
30—39	96	30,0
40—49	121	37,8
50—59	67	20,9
Старше 60	28	8,7
Всего ...	320	100,0

Данные о распределеннн больных по стадням н возрасту представлены в табл. 5, 6, о состояннн менструально-овальной функцнн — в табл. 7.

Как вндно нз представленных данных, большее число больных (75,4 %) составнлн менструнрующне женщнны.

В завнснмостн от характера лечебных мероприятий все больные распределены на трн группы (табл. 8). У больных первой группы прнменялн пред- и послеоперацнонное облученне, у второй группы — предоперацнонную хнмнотерапню. В основном нспользовалн трн препарата: ТноТЭФ, 5-фторурацнл, цнклофосфамнд. Прн-

Таблица 7. **Распределение больных по характеру менструально-овариальной функции**

Характер менструально-оаарнальной функцнн	Чнсло больных	
	абс.	%
Менструнрующне больные	241	75,4
Менопауза:		
до 5 лет	38	11,8
5—10 лет	26	8,2
свыше 10 лет	15	4,6
Всего ...	320	100,0

Таблица 8. **Распределение больных в зависимости от метода лечения**

Метод лечения	Число больных	
	абс.	%
Комбинированное лечение (первая группа)	35	10,9
Комплексное лечение, включавшее монохимиотерапию (вторая группа)	157	49,1
Комплексное лечение, включавшее полихимиотерапию (третья группа)	128	40,0
Всего ...	320	100,0

меняли следующие методики: 1) малые разовые дозы химиотерапевтических препаратов; 2) однократная высокая доза противоопухолевого препарата внутриартериально во время операции + малые дозы; 3) высокие разовые дозы химиотерапевтических препаратов, чаще всего 50 мг ТиоТЭФ 1 раз в неделю. Лечение большинства больных (115) проводили по второй методике с использованием ТиоТЭФ.

Комплекс лечебных мероприятий, примененных для лечения больных третьей группы, включал предоперационный курс полихимиотерапии в течении 4 нед 5-фторурацилом, метотрексатом, винкристином, циклофосфаном, причем первые три препарата вводили внутривенно в 1-й, на 8-й, 15-й и 22-й дни курса, циклофосфан — внутримышечно ежедневно. Полихимиотерапию проводили на фоне гормонального лечения, включавшего овариэктомию у женщин с сохраненной менструально-овариальной функцией и находящихся в менопаузе менее 5 лет. После овариэктомии больные получали преднизолон по 30—50 мг ежедневно во время проведения курсов химиотерапии и поддерживающую ежедневную дозу — 10 мг в течение 2 лет. Через 4 нед у большинства больных выполняли радикальную мастэктомию и после операции проводили еще один курс полихимиотерапии теми же препаратами в течение 3 нед. В течение первого года после комплексного лечения проводили два профилактических курса монохимиотерапии ТиоТЭФ с интервалом 4 мес, суммарная доза 100—150 мг. Отдаленные результаты лечения этой группы представлены в табл. 9.

Таблица 9. Выживаемость больных (3- и 5-летняя) с местно-распространенным раком молочной железы

Метод лечения	Число больных	Живы в течение 3 лет		Из них без рецидива и метастазов		Живы в течение 5 лет		Из них без рецидивов и метастазов	
		абс. число	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Комбинированное лечение (первая группа)	35	19	54,2	13	37,1	12	34,2	10	28,5
Комплексное лечение, включавшее: химиотерапию (вторая группа)	157	97	61,7	65	41,4	62	39,4	51	32,4
Комплексное лечение, включавшее полихимиотерапию (третья группа)	128	84	65,6	56	43,7	69	53,9	53	41,4
Всего ...	320	200	62,5	134	41,8	143	44,6	114	35,6

Создается впечатление, что 3-летняя выживаемость выше во второй и третьей группах — соответственно 61,7 и 65,6 %, у больных первой группы — 54,2 %. Средняя 5-летняя выживаемость составила 35,6 %: для первой группы — 28,5 %, для второй — 32,5 % и третьей — 41,4 %. Однако различия статистически недостоверны.

В период с 1981 по 1983 г. лечение проведено 230 больным, страдавшим местно-распространенным раком молочной железы. В табл. 10 представлены данные о распределении больных по степени распространенности опухолевого процесса к началу лечения.

Из данных табл. 10 видно, что большую часть больных составляли пациентки с первичной опухолью T3—T4 (80 %) и 33 (14,3 %) — с IIIв стадией заболевания (T1—4N3M0).

Возрастные границы — от 20 и более 80 лет, большинство больных было в возрасте 40—59 лет (63,9 %), 46 % — моложе 50 лет (табл. 11).

Данные о состоянии менструально-овариальной функции приведены в табл. 12.

У 48,3 % больных к началу заболевания менструальная функция была сохранена, и у 19,1 % была менопауза продолжительностью более 10 лет.

Таблица 10. Распределение больных по степени распространенности опухолевого процесса

Степень распространенности процесса	Число больных	
	абс.	%
T3, 4N1M0	137	59,6
T3, 4N0M0	32	13,9
T1, 2N2M0	28	12,2
T1, 2N3M0	18	7,8
T3, 4N3M0	15	6,5
Всего ...	230	100,0

Таблица 11. Распределение больных по возрасту

Возраст больных, годы	Число больных	
	абс.	%
20—29	5	2,2
30—39	34	14,8
40—49	69	30,0
50—59	78	33,9
Старше 60	44	19,1
Всего ...	230	100,0

Лечение рака молочной железы предусматривает использование комплекса лечебных средств, включающего, помимо хирургического лечения, лучевую, химио- и гормонотерапию. Показания к эндокринной терапии первично-нелеченого рака молочной железы устанавливают на основании результатов исследования рецепторов стероидных гормонов в образцах опухолевой ткани, полученных при мастэктомии.

Однако первым, предшествующим операции этапом комплексного лечения больных является лучевая терапия, применение химиотерапевтических препаратов или

Таблица 12. Распределение больных по характеру менструально-овариальной функции

Характер менструально-овариальной функции	Число больных	
	абс.	%
Менструации сохранены	111	48,3
Менопауза:		
до 5 лет	39	16,9
5—10 лет	36	15,7
свыше 10 лет	44	19,7
Всего ...	230	100,0

Таблица 13. Распределение больных в зависимости от метода лечения

Метод лечения	Число больных	
	абс.	%
Лучевая терапия (крупные фракции) + операция[1] + + адъювантная химиотерапия (первая группа больных)	105	44,7
Предоперационная химиотерапия + операция + адъювантная химиотерапия (вторая группа)	50	22,7
Операция+химиолучевое лечение (третья группа)	39	16,9
Лучевая терапия (по радикальной программе) + операция + адъювантная химиотерапия (четвертая группа)	36	15,7
Всего ...	230	100,0

[1] Выполняли радикальную мастэктомию с сохранением большой грудной мышцы по Пейти.

их сочетание. Методы лечения, применявшиеся у наблюдавшихся нами больных, представлены в табл. 13.

Все больные с местно-распространенным раком молочной железы были разделены на четыре группы, приблизительно одинаковые по возрастному составу, гистологической характеристике опухолей и степени распространенности процесса. Программа лечения включала несколько вариантов предоперационной терапии, наиболее часто используемых в отделении опухолей молочных желез ВОНЦ АМН СССР.

У больных первой группы (105) проводили дистанционную гамма-терапию на опухоль и все зоны регионарного метастазирования, включая парастернальные лимфатические узлы. Разовая очаговая доза в условиях динамического фракционирования составила 5 Гр. При четырехкратном облучении суммарная доза достигала 20 Гр, что эквивалентно 31 Гр обычного фракционирования. Оперативное вмешательство выполняли на следующий день после окончания лучевого лечения.

Во вторую группу вошли 50 больных, которым до операции проводили химиотерапию винкристином, адриамицином, 5-фторурацилом, циклофосфаном. Предоперационное лечение складывалось из двух-трех 5-дневных курсов полихимиотерапии по схеме UCAF с 3-недельными перерывами между ними. Методика полихи-

миотерапии: 1-й день — 1 мг/м^2 винкристина и 1000 мг/м^2 5-фторурацила внутривенно; 2-й день — 40 мг/м^2 адриамицина внутривенно капельно; с 1-го по 5-й день — циклофосфан по 150 мг/м^2. Через 14—20 дней после третьего курса химиотерапии производили радикальную мастэктомию.

Третью группу составили 39 больных, у которых на первом этапе комплексного лечения выполняли радикальную мастэктомию с последующей дистанционной гамма-терапией на послеоперационный рубец и регионарные зоны (суммарная доза облучения 30—45 Гр) и химиотерапией по схеме CMF или CPFt.

В четвертую группу включены 36 больных, получавших до операции лучевую терапию в режиме обычного фракционирования на все пути регионарного лимфооттока и молочную железу. Из них у 16 облучение проводили по расщепленному курсу в два этапа с интервалом в 2—3 нед. За это время стихала лучевая реакция, возвращались к норме показатели крови, что позволяло подвести локально к очагу 70 Гр ионизирующего облучения. На первом этапе в зону облучения включали молочную железу и регионарные зоны метастазирования: подмышечную, над- и подключичную областн. Лучевое лечение прерывалн на дозе 40 Гр. После перерыва продолжали облучение молочной железы до 70 Гр, подмышечной области, в случае наличия метастазов, до 50 Гр, кроме того, в объем облучения включали парастернальную зону субклинического метастазирования, доза облучения которой составляла 30 Гр. Оперативное вмешательство выполняли через 4—5 нед после окончания лучевой терапии.

Остальным 20 больным четвертой группы проведено лучевое лечение в сочетании с химиотерапией. Лечение начинали с облучения молочной железы и регионарных зон метастазирования. После подведения суммарных очаговых доз 30—35 Гр при отсутствии реакции крови и хорошей переносимости лучевого лечения назначали химиотерапию. Чаще всего применяли схему UAM: 1-й день — 1,5 мг/м^2 винкристина внутривенно, 2-й день — 50 мг/м^2 адриамицина внутривенно капельно, 3-й день — 40 мг/м^2 метотрексата внутривенно. В процессе лучевого лечения проводили три — четыре курса химиотерапии с 3-недельным перерывом. Лучевое лечение заканчивали после подведения к молочной железе суммарных доз 65—70 Гр, а к зонам регионарного метастазирова-

Таблица 14. Трехлетняя выживаемость больных местно-распространенным раком молочной железы при использовании различных вариантов комлексного лечения

Метод лечения	Число больных	1 год					2 года					3 года				
		прослежены	живы		без рецидивов и метастазов		прослежены	живы		без рецидивов и метастазов		прослежены	живы		без рецидивов и метастазов	
			абс. число	%	абс. число	%		абс. число	%	абс. число	%		абс. число	%	абс. число	%
Лучевая терапия (крупные фракции) + операция + адъювантная химиотерапия (первая группа больных)	105	97	95	97,9	82	84,4	85	79	92,9	58	68,2	36	31	86,1	25	63,4
Предоперационная химиотерапия + операция + адъювантная химиотерапия (вторая группа)	50	45	44	97,7	37	82,2	35	30	85,7	27	77,1	16	14	87,5	11	68,6
Операция + химиолучевое лечение (третья группа)	39	38	37	97,3	35	92,1	34	31	91,1	27	79,4	20	19	95,0	13	65,0
Лучевая терапия (по радикальной программе) + операция + + адъювантная химиотерапия (четвертая группа)	36	33	33	100,0	33	100,0	31	29	93,5	23	74,1	16	14	87,5	13	81,2
Всего ...	230	213	209	98,1	187	87,7	185	169	91,3	135	72,9	88	78	88,6	62	70,4

ния 45 Гр большими полями. После стихания лучевой реакции, через 3—4 нед, больных оперировали.

Наиболее важный критерий эффективности проведенного лечения — выживаемость больных. Данные о выживаемости наблюдавшихся нами больных представлены в табл. 14.

Данные, приведенные в табл. 14, показали, что при местно-распространенном раке результаты лечения лучше, если проводят комплексное лечение, включающее предоперационную лучевую терапию на фоне химиотерапии адриамицином и последующую химиотерапию. 3-летняя выживаемость при этом составила 81,2 %. При применении различных вариантов предоперационного и послеоперационного воздействия с использованием адриамицина получают примерно одинаковые результаты: 3-летняя выживаемость в первой группе равнялась 63,4 %, во второй — 68,7 %, в третьей — 65 %. Общий показатель 3-летней выживаемости составил 70,4 %, что свидетельствует о высокой эффективности лечения с использованием адриамицина. При комплексном лечении, включающем радикальную мастэктомию с сохранением большой грудной мышцы по Пейти, получают отдаленные результаты не хуже, чем при радикальной мастэктомии по Холстеду.

Важный критерий эффективности лечения — частота местных рецидивов. По нашим данным (табл. 15), большее их количество (7,6 %) выявлено у больных, не подвергавшихся предварительному лечению (3-я группа), а наименьшее (2,7 %) — у больных, которым проводили предоперационную лучевую терапию по радикальной программе (четвертая группа). Это еще одно доказательство того, что при местно-распространенном раке молочной железы необходимо предоперационное воздействие. Обращает на себя внимание отсутствие метастазов в шейно-надключичных лимфатических узлах после предоперационной радикальной лучевой терапии. Примечательно, что после предоперационной лучевой терапии в режиме крупного фракционирования метастазы в этих лимфатических узлах выявляются у 3,8 % больных. Наряду со снижением частоты местных рецидивов после применения химиолучевой терапии в сочетании с радикальной мастэктомией в четвертой группе отмечено также некоторое уменьшение количества метастазов в регионарных лимфатических узлах и отдаленных органах.

Следовательно, массивное облучение перед операцией,

Таблица 15. Частота (в процентах) местных рецидивов и метастазов в зависимости от метода комплексного лечения

Локализация поражения	Лучевая терапия (крупные фракции + операция + адъювантная химиотерапия) (первая группа)	Предоперационная химиотерапия + операция + адъювантная химиотерапия (вторая группа)	Операция + химиолучевое лечение (третья группа)	Лучевая терапия (по радикальной программе) + операция + адъювантная химиотерапия (четвертая группа)
Местный рецидив	4,7	4,0	7,6	2,7
Подмышечные, подключичные лимфатические узлы на стороне поражения	0,9	—	2,5	2,7
Шейно-надключичные лимфатические узлы на стороне поражения	3,3	4,0	—	—
Над- и подключичные подмышечные лимфатические узлы на противоположной стороне	1,9	2,0	2,5	2,7
Изолированное поражение печени, легких, костей, мозга	13,3	18,0	10,2	11,1
Множественное поражение лимфатических узлов и внутренних органов	6,6	10,0	10,2	8,3

радикальная мастэктомия с сохранением большой грудной мышцы по Пейти и последующая гормонохимиотерапия с использованием адриамицина — наиболее эффективный метод лечения этой категории больных.

Как указывалось выше, использование лучевой терапии в качестве самостоятельного метода и в комбинации с химиотерапией и гормонотерапией — чрезвычайно важная проблема. Иногда из-за сопутствующих заболеваний и пожилого возраста больного оперативное вмешательство противопоказано и тогда приходится проводить консервативное лечение: лучевую терапию и лечение антиэстрогенным препаратом — гамоксифеном. Мы лечили таким образом 30 больных в возрасте от 56 до 82 лет (табл. 16).

Средний возраст больных 68 лет. У 18 женщин опухоль локализовалась в правой, у 12 — в левой молочной железе. После установления диагноза на основании клинических, маммографических и цитологических данных и консультативного обслуживания больной с привлечением радиолога и хирурга-онколога, непосредственно

Таблица 16. Распределение больных по возрасту

Возраст, годы	Число больных	
	абс.	%
50—60	5	16,5
61—70	9	30,0
71—80	15	50,0
81 и старше	1	3,5
Всего ...	30	100,0

курирующего больных с этой формой рака, намечали план лечения, в который входили радикальная лучевая терапия и длительный прием тамоксифена.

Лучевую терапию осуществляли на гамма-терапевтической установке «Рокус», лечение проводили ежедневно по расщепленному курсу. Лучевому воздействию подвергали непосредственно молочную железу с локализующейся в ней опухолью и все регионарные зоны (подмышечную, парастернальную, надключичную и подключичную). Проводили два цикла облучения. В течение первого цикла к молочной железе с двух тангенциальных полей подводили суммарную очаговую дозу 40 Гр (при ежедневной разовой дозе 2 Гр), на подмышечную — по 36—40 Гр в зависимости от кожной лучевой реакции, на над- и подключичную зону — 40 Гр. Затем делали перерыв в облучении на 3—4 нед. После окончания перерыва на протяжении второго цикла облучения молочную железу дополнительно облучали ежедневно по 2 Гр в суммарной дозе 30 Гр, парастернальную область — в суммарной дозе до 30 Гр. Если обнаруживали остаточные лимфатические узлы в подмышечной области либо при первом цикле суммарная доза была менее 40 Гр (из-за реактивных изменений кожи), проводили дополнительное облучение этой области до суммарной дозы 40 Гр. С 1-го дня лечения назначали тамоксифен до 20 мг ежедневно, который следовало применять длительно (до 2 лет). При метастазах в надключичных лимфатических узлах во втором цикле проводили облучение узким полем строго локально на эту область в дозе 10—12 Гр.

Анализ непосредственных результатов лечения про-

ведеи у 23 больиых: у 16 опухоль перестала определяться, у 6 уменьшилась более чем иа 50 %, у 1 мeиее чем иа 50 %. Увеличеииые лимфатические узлы полиостью резорбировались у всех больиых. Оцеику результатов проводили иа осиоваиии клииических и маммографических даиных.

Эта работа иачата иедавио, и мы ие располагаем даииыми о 5-летией выживаемости. Однако уже сейчас можно констатировать, что из 17 больных, у которых после окончания лучевой терапии выявлеи выражеиный объективный эффект (опухоль исчезла у 16, уменьшилась мeиее чем иа 50 % у 1), у 4 продолжительиость ремиссии была до 6 мес, у 2 — до года, у 4 — до 2 лет. у 1 — свыше 5 лет.

Подобиые результаты, учитывая возраст и тяжесть состояиия этого коитиигеита больных, иаличие сопутствующих заболеваний и распростраиеииость опухоли, можно расценить как обнадеживающие. При этом следует подчеркнуть, что для того, чтобы сделать окончательные выводы, иеобходимы более длительные иаблюдеиия.

Одиим из достоинств описаиной методики является, то, что все иаходившиеся под иашим иаблюдеиием больиые лечились амбулаторио. Это имеет ряд преимуществ социальиого и экоиомического характера: не иарушается привычиый жизиеииый стереотип, что особенно важио для пожилых людей, а также создается возможность рациональиого использоваиия коечного фоида. Больиые хорошо переиосили лечеиие. Возникавшие лучевые реакции на коже купировали с помощью соответствующей лекарствеииой терапии.

Таким образом, иаши даииые свидетельствуют о возможности и целесообразиости коисервативного лечеиия рака молочной железы у больиых пожилого и преклоииого возраста. Хорошая переиосимость лечеиия по описаииой выше схеме, возможиость проведеиия его вне стационара, а также первые итоги проведениого лечеиия полиостью оправдывают дальиейшие исследоваиия в этой области.

ЛЕЧЕНИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МУЖЧИН

Рак молочиой железы у мужчии встречается приблизительио в 100 раз реже, чем у женщин. За последние 25 лет мы иаблюдали 125 таких больиых в возрасте от 20 до 80 лет (табл. 17).

Таблица 17. Распределение больных по возрасту

Возраст, годы	Число больных	
	абс.	%
20—35	7	5,6
36—50	27	21,6
51—65	68	54,4
66—80	23	18,4
Всего ...	125	100,0

Таблица 18. Распределение больных по стадиям заболевания

Стадия	Число больных	
	абс.	%
I—IIa	21	19,3
IIб	21	19,3
III	32	29,3
IV	35	32,1
Всего ...	109	100,0

Наиболее часто заболевание встречается в возрасте 50—70 лет. Средний возраст больных 55,8 лет, что несколько выше, чем у женщин.

Стадии заболевания, установленные у больных, представлены в табл. 18.

Из общего числа 125 больных исключены 16 человек, первоначально леченных в других учреждениях страны и госпитализированных в ВОНЦ АМН СССР в связи с прогрессированием заболевания. Стадия первичного рака молочной железы у больных этой группы неизвестна. Обращает на себя внимание тот факт, что у 61,4 % больных была III—IV стадии заболевания.

Близость молочной железы мужчин к кожному покрову позволяет при обычной поверхностной пальпации выявить даже небольшие начальные изменения в железе. Тем не менее, по нашим данным, только 34 % мужчин, страдающих раком молочной железы, обращаются к врачу в течение первого месяца после выявления признаков заболевания. Остальные больные, зная в течение нескольких месяцев, а иногда и лет об изменениях в молочной железе, не обращаются за медицинской помощью. Запущенность рака молочной железы у мужчин связана не только с недостаточно внимательным отношением к себе больных, но и с отсутствием необходимой онкологической настороженности некоторых врачей. По нашим данным, у 20 % больных мужчин диагноз рака молочной железы не был установлен при первичном обращении к врачу. Как бы ни велики были успехи в разработке новых методов лечения рака молочной железы, отдаленные результаты во многом зависят от степени

распространенности опухолевого процесса к началу лечения. В начальных стадиях заболевания, для того чтобы добиться полного выздоровлеиия, нередко достаточно произвести хирургическое вмешательство — радикальную мастэктомию по Холстеду или радикальиую мастэктомию с сохраиеиием большой грудной мышцы по Пейти. Наш опыт показал, что в начальиых стадиях заболеваиия последияя из указанных выше операций по радикализму не уступает первой.

Высокий процент запущенного рака молочной железы у мужчин побудил нас к разработке комплексных методов лечения этого заболеваиия. Одним из компонентов комплексного лечения является гормонотерапия, методика которой была разработана в ВОНЦ АМН СССР и применена при распространенных формах рака молочной железы у мужчин (орхиэктомия с последующим длительиым примеиением кортикостероидов).

Рецепторы в опухолях молочной железы были выявлены ие только у женщин, но и у мужчии. Наличие РЭ в опухолях молочной железы может служить иидикатором ее гормоночувствительности. Имеются даиные о том, что чувствительность опухоли к эндокринной терапии корригируется содержаиием в ней не только РЭ, но и РП. Опухоли, содержащие оба типа рецепторов, считаются высокочувствительными к эидокриииой терапии.

Из 22 мужчин, страдающих раком молочной железы, РЭ были обиаружеиы у 21, причем у 12 из них опухоль одиовремеиио содержала РП, уровень которых в ряде случаев был достаточно высоким: РЭ более 20 фмоль/мг и РП более 15 фмоль/мг, достигая в ряде случаев 155,1 и 541 соответственно. Применеиие антиэстрогенов, в частности тамоксифена, при рецепторположительиых опухолях открыло иовые пути лечения рака молочиой железы у мужчин и позволило отказаться от разработанного раиее метода — сочетания двустороииией орхиэктомии с длительным применением кортикостероидов.

За 25 лет, бесспорно, были усовершенствованы также методы лучевого лечеиия и химиотерапии. Тем не меиее в течеиие всех лет при начальных стадиях рака молочиой железы (I и IIа) осиовиым методом лечеиия была радикальная операция. При IIб стадии радикальную мастэктомию сочетали в основном с лучевой терапией и монохимиотерапией. В последние годы широко примеияют комбинированиую химиотерапию в плане предоперационного лечения при опухоли III стадии и адъювантиую

Таблица 19. Отдаленные результаты лечения в зависимости от стадий рака молочной железы

Стадия заболевания	Число больных	Выживаемость по годам, %			
		1 год	3 года	5 лет	10 лет
I—IIa	21	95,0	95,0	85,5	68,4
IIб	21	89,0	80,5	66,4	12,7
III	32	81,7	77,0	58,7	51,3
IV	35	69,7	41,5	21,5	4,7
Всего ...	109	89,1 ± 3,1	68,8 ± 5,0	51,6 ± 5,7	29,6 ± 6,0

терапию после радикальной мастэктомии, а также для лечения рецидива и отдаленных метастазов. Всем больным раком III стадии проводили гормонотерапию. При IV стадии процесса лечение комплексное, включающее химио-гормонотерапию и лучевую терапию. Радикальная мастэктомия выполнена только 16 из 35 больиых раком молочной железы IV стадии. Отдаленные результаты лечения изучены с помощью метода построеиия таблиц дожития (табл. 19).

Из представлеииых в табл. 19 данных видио, что 5- и 10-летняя выживаемость у мужчин достаточна высока. Обращают на себя внимание довольно высокие показатели 10-летней выживаемости у больных раком I и IIa стадии, а также высокая выживаемость больиых с III стадией заболевания по сравиению с довольно низкими показателями при IIб стадии. Этот факт можио объяснить тем, что при III стадии рака проводили более агрессивиое лечеиие с включением комбииироваиной химиотерапии и гормонотерапии.

На основании полученных даиных можио рекомеидовать проведение гормонотерапии антиэстрогенами больным раком молочиой железы начиная со IIб стадии заболеваиия при рецепторположительных опухолях.

Еще одна особенность рака молочиой железы у мужчин — довольно часто наблюдающаяся множествеиность опухолевого роста, которая отмечеиа нами у 9 % больиых.

Таким образом, применение комплексных методов лечеиия больных с местно-распростраиенным раком молочиой железы позволяет получить лучшие отдалениые результаты. Методом выбора является предоперационная

лучевая терапия с последующей радикальной мастэктомией с сохранением большой грудной мышцы по Пейти и адъювантной химиотерапией с использованием адриамицина. Выбор вида гормонотерапии основан на результатах исследования рецепторов стероидных гормонов в опухоли. Комплексное лечение мужчин, больных раком молочной железы, дает удовлетворительные отдаленные результаты; использование тамоксифена позволяет избежать двусторонней орхиэктомии.

ЛЕЧЕНИЕ САРКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Из 3795 больных со злокачественными опухолями молочной железы, находящихся на лечении в стационарах ВОНЦ АМН СССР с 1965 по 1981 г., саркомы обнаружены у 27 (0,7 %). В возрасте от 10 до 19 лет было 2 больных, от 20 до 29 лет — 5, от 30 до 39 лет — 4, от 40 до 49 лет — 7, от 50 до 59 лет — 8, одной больной было 69 лет. Наиболее часто саркомы наблюдались у больных до 40 лет — 40,7 %.

Ангиосаркома обнаружена у 7 больных, поражение молочной железы при гематосаркомах — у 6 (в том числе при лимфосаркоме у 5 и лимфогранулематозе у 1), клеточная интраканаликулярная озлокачественная фиброаденома (филлоидная «цистосаркома») — у 4, липосаркома — у 2, фибросаркома — у 2, лейомиосаркома — у 1, рабдомиосаркома — у 1 и нейрогенная саркома — у 1 больной. Таким образом, из гистологических форм сарком молочной железы часто встречаются ангиосаркомы (25,9 %) и гематосаркомы с первичным поражением молочной железы (22,2 %).

Подробный анализ микроскопического строения так называемых листовидных опухолей свидетельствует о значительных трудностях морфологической трактовки варианта процесса (доброкачественный или злокачественный), поскольку выраженный стромальный компонент нередко встречается и при фиброаденоме. Так, по клинико-морфологическим данным, у 3 больных опухоли первоначально были отнесены к саркомам молочной железы, хотя при более тщательном гистологическом исследовании этот диагноз был исключен. По морфологическим признакам листовидная опухоль занимает как бы промежуточное положение между интраканаликулярной фиброаденомой и саркомой.

Многие исследователи разделяют саркомы по гисто-

генезу на две большие группы: 1) опухоли, возникающие из фиброаденом и филлоидных фиброаденом; 2) опухоли, развивающиеся из стромы молочной железы. Обе группы опухолей имеют различную гистологическую структуру и различаются по клинической картине и прогнозу.

Следует отметить отсутствие характерных клинических проявлений при саркомах молочных желез. Однако наиболее частым признаком является плотное опухолевидное образование с отчетливыми контурами и бугристой поверхностью. Наряду с этим отмечаются симптомы, свидетельствующие о вовлечении в процесс кожных покровов: истончение кожи с синюшно-багровым оттенком, расширение сети подкожных вен, образование «лимонной корки», втяжение соска и т. д.

Хирургический метод остается основным в лечении саркомы молочной железы, причем нередко хирурги ограничиваются секторальной резекцией. Из 13 больных, находившихся под наблюдением после такого вмешательства, произведенного в других лечебных учреждениях, рецидивы развились у 10. Высокая частота рецидивов свидетельствует о недостаточном радикализме операции в таком объеме. У половины больных рецидивы развились в первый же год после секториальной резекции и локализовались в зоне оперативного вмешательства, у 3 рецидивирование отмечено дважды.

До сих пор нет единого мнения об объеме оперативного вмешательства, производимого при саркомах молочной железы. Одни авторы считают обоснованной простую мастэктомию вследствие того, что редко происходит метастазирование в регионарные лимфатические узлы, другие рекомендуют мастэктомию по Холстеду или мастэктомию с подмышечной лимфаденэктомией. Анализ нашего материала показал, что из всех видов хирургического лечения наиболее часто (11 больных) производили радикальную мастэктомию по Холстеду, при этом дополнительная лучевая терапия проведена 5 больным, из которых 5 лет прожили 4. После простой мастэктомии (2 больных) и мастэктомии в комбинации с лучевой терапией (3) стойкого выздоровления удалось добиться у 2 больных (при наблюдении в течение более 5 лет).

Из 6 больных с поражением молочной железы при гематосаркомах у 4 операцию начинали с секторальной резекции, после которой выполняли срочное гистологическое исследование, а в последующем проводили луче-

Таблица 20. Отдаленные результаты лечения сарком в зависимости от вида терапии

Метод лечения	Число больных прожили				
	всего	до 1 года	до 3 лет	до 5 лет	более 5 лет
Секторальная резекция	3	2	1	—	—
Секторальная резекция + химиотерапия	3	3	2	1	—
Секторальная резекция + лучевая терапия	1	1	—	—	—
Мастэктомия	2	2	1	1	—
Мастэктомия + лучевая терапия	3	3	3	3	2
Радикальная мастэктомия по Холстеду	6	6	4	3	3
Радикальная мастэктомия по Холстеду + + лучевая терапия	5	4	2	1	1
Радикальная мастэктомия с сохранением большой грудной мышцы по Пейти	4	3	2	1	—
Всего ...	27(100)	24(88,8)	15(55,5)	10(37,0)	6(22,2)

Примечание. В скобках указано число больных в процентах.

вую терапию или химиотерапию; у 2 выполнены простая мастэктомия и радикальная мастэктомия по Холстеду. Из этой группы лишь одна больная прожила 4 года. Подобная тактика лечения при гематосаркомах, высокочувствительных к лекарственной терапии, обусловлена в основном трудностями морфологической верификации диагноза до операции, которые могут быть преодолены путем более тщательного дооперационного обследования с использованием специальных трепанов, позволяющих получить материал для цитологического и гистологического исследования. Радикальная мастэктомия с сохранением большой грудной мышцы по Пейти, произведенная у 4 больных, оказалась не менее эффективной, чем операцию по Холстеду. Отдаленные результаты лечения в зависимости от примененного метода представлены в табл. 20.

Как видно из представленных в табл. 20 данных,

иеудовлетворнтельные отдалеииые результаты иаблюдались после секторальиой резекции, даже производившейся комбииаций с лучевой и лекарствеииой терапией. Мастэктомня по Холстеду нлн Пейтн, применеииая в качестве самостоятельного метода лечения либо в комбннацнн со специфическими методами, позволяет получнть удовлетворнтельиые отдаленные результаты. Общая 5-летняя выживаемость составила 22,2 %, т. е. была значнтельно нnже, чем после рака молочной железы, что свндетельствует о худшем прогнозе прн иеэпнтелнальиых злокачествеиных иовообразоваииях молочных желез. Использоваиие комплексиых методов лечеиия открывает иекоторые перспективы улучшення отдаленых результатов лечения этой категории оикологических больных.

Оптнмальиым объемом вмешательства прн саркомах молочной железы является раднкальиая мастэктомия. Дополннтельное лечение в внде лучевой нлн лекарствеииой тераппн, обусловленное чувствнтельиостью опухоли к этим методам, позволяет улучшнть отдаленые результаты.

В заключеиие иам представляется целесообразиым представнть основные схемы лечеиия первнчного рака молочной железы в зависнмости от стадии опухолевого пораження, которые мы прнменяем в повседневной практнческой деятельиости. Так, при I—IIa стадии (T1—2N0M0) показана раднкальная мастэктомня с сохраненнем большой грудиой мышцы по Пейти, при цеитральной нлн внутренией локализацнн опухолн операция может быть дополнеиа облученнем парастернальиой зоиы, прн иаружной локалнзации опухоли н ее размерах ие более 3 см можио выполннть раднкальную резекцню. Прн IIб стадии (T1—2N1M0) рекомеидуется радикальная мастэктомня с сохраненнем большой грудной мышцы по Пейтн н затем лекарственная терапия по схеме CMF (6 курсов с интервалами 3—4 иед). Лечеиие больиых с IIIa стадней (T3N0M0) начинают с предоперационного облучения крупиыми фракцнями (в суммариой дозе 20 Гр), затем выполняют радикальиую мастэктомню по Пейти. Далее проводят хнмнотерапню по схеме CMF (6 курсов) н при налнчнн положнтельных рецепторов стерондных гормонов в опухоли — гормоиотерапию в теченне 2 лет.

Прн распространенном опухолевом процессе (T1—4N2M0) леченне, как правнло, иачнпают лнбо с предо-

перационной лучевой терапии (в суммарной дозе не менее 40—50 Гр на опухоль и 40—45 Гр на зоны регионарного метастазирования), либо с предоперационной лекарственной терапии по схеме VCAF, VAM, AVCME, либо комбинации предоперационного облучения с лекарственной терапией по одной из приведенных схем. Затем выполняют радикальную мастэктомию с сохранением большой грудной мышцы по Пейти, которую следует считать операцией выбора; операция Холстеда показана только в случае прорастания опухолью большой грудной мышцы. В последующем этим больным проводят профилактическую химиотерапию (6 курсов) по схеме VCAF или VAM и гормонотерапию (при наличии положительных рецепторов стероидных гормонов в опухоли) в течение 2 лет. Ниже представлены схемы химиотерапии.

CMF — циклофосфан по 150 мг/м^2 в 1—14-й дни, метотрексат по 40 мг/м^2 в 1-й и 8-й день, 5-фторурацил по 600 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни.

CAF — винкристин 1,5 мг/м^2 в 1-й день, циклофосфан по 150 мг/м^2 в 1—5-й дни, адриамицин 40 мг/м^2 на 2-й день, 5-фторурацил 600 мг/м^2 в 1-й день.

AVCMF — адриамицин по 60 мг/м^2 в 1, 5, 15, 22-й день, винкристин 1 мг/м^2 в 1-й день, циклофосфан 600 мг/м^2 на 15-й день, 5-фторурацил 1000 мг/м^2, метотрексат 50 мг на 22-й день, преднизолон по 30 мг ежедневно.

VAM — винкристин 1 мг/м^2, адриамицин 40 мг/м^2 на 2-й день, метотрексат 40 мг/м^2 на 3-й день.

CAF — циклофосфан по 100 мг/м^2 в 1—14-й день, адриамицин по 30 мг/м^2 в 1-й и 8-й день, 5-фторурацил по 500 мг/м^2 в 1-й и 8-й день.

Глава 7

ИММУНОТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Влияние различных методов лечения злокачественных опухолей на состояние иммунологической реактивности у онкологических больных достаточно хорошо освещено в литературе [Иконописов Р. Л. и др., 1977]. Особенно широко применяют неспецифическую иммунотерапию бактериальными вакцинами БЦЖ и C. parvum [Трапез-

нников Н. Н., Яворскнй В. В., 1973]. В некоторых нсследованиях получены обнадеживающие результаты при прнмененин вакцины БЦЖ. Однако наряду с благоприятным эффектом, выражающимся в удлинеиии безрецидивного периода и увеличении выживаемости больиых, у отдельных пациентов наблюдались усиление роста опухолн и более раиіее возникновение метастазов [Трапезников Н. Н. н др., 1978; Wepsis H. T. et al., 1976].

В целях иммунокоррекции в клинике широко применяют левамизол, интерферон, индукторы интерфероиа Poly A и U, элеутерококк и др. Известно, что левамизол (декарис) стимулирует нммуниую систему [Чумакова М. М., 1979; Akaza H. et al., 1979], но не совсем ясно влияние препарата на супрессорные клетки. Если одни авторы считают, что левамизол повышает активность клеток-супрессоров [Петрова Р. В., 1979; Miyawaki T. et al., 1980], то другие отрицают такой эффект и даже отмечают умеиьшение супрессорной активности при примеиеиии препарата у больиых с иекоторыми формами злокачественных новообразований [Rabson A. et al., 1980].

Левамизол — препарат из новой серии химических агеитов с выраженной стимулирующей активностью в отношеиии иммунной системы, предпочтительно клеточно-опосредованного типа. Обширный клинический материал, отражающий его примеиение в оикологии, представлен в обзоре Н. Н. Трапезиикова и соавт. (1983). В низких концентрациях левамизол способен уснливать бласттраисформацию лимфоцитов и продукцию лнмфоцитов в ответ на воздействие митогенов в определенных дозах. Левамизол оказывает быстрое н кратковремениое действне, легко всасывается из желудочно-кишечного тракта. Его уровень в сыворотке кровн достигает максимума спустя 2 ч после приема разовой дозы 150 мг. Время полувыведеиия из сыворотки составляет приблизнтельно 4—5 ч. In vitro н in vivo левамнзол способен нормализовать основные функции эффекторных клеток, участвующих в клеточном нммунном ответе, при снижении физиологнческой активностн Т-лимфоцитов, макрофагов и гранулоцитов. Примечательио, что нормальная иммунологнческая реакция не усиливается под влиянием левамизола.

В лаборатории клинической иммунологии н ряде отделений ВОНЦ АМН СССР былн проведены нсследования по определению ролн левамнзола, используемого в качестве

неспецифической иммунотерапии. Левамизол назначали в дозе 100—150 мг 2—3 дня подряд еженедельно в течение 8—10 мес в зависимости от переносимости. Выявлены существенные изменения количественного состава Т- и В-лимфоцитов в относительных и абсолютных показателях. Отмечены повышение функциональной активности лимфоцитов в реакциях бласттрансформации (РБТ) и на фитгемагглютинин (ФГА) и изменения в содержании сывороточных IgA, IgG, IgM.

Для коррекции показателей иммунитета использовали левамизол в дозе 150 мг в неделю непрерывным курсом в течение 3 мес. Перед назначением препарата определяли индивидуальную чувствительность больных к действию левамизола в тестах in vitro. При применении левамизола для коррекции Т-лимфоцитов получен четкий стимулирующий эффект у большинства больных с исходно сниженными иммунологическими показателями, выражающимися в увеличении количества активной и общей популяции Т-лимфоцитов.

Длительное непрерывное применение левамизола может привести к угнетению иммунокомпетентной системы: у ряда онкологических больных повышается активность эндогенной супрессии, а активность естественных киллеров, так же как и других показателей иммунитета, значительно снижается [Кадагидзе Э. Г. и др., 1981; Нечушкина И. В. и др. 1982; Нечушкина И. В., 1983]. Результаты экспериментальных исследований на животных также подтверждают эти данные [Moretta L. et al., 1977, 1979].

В. В. Купин (1984) считает целесообразным проводить лечение левамизолом короткими курсами — не более 2 нед (в дозах, не превышающих 50 мг). При проведении неспецифической терапии левамизолом требуется тщательный контроль с учетом индивидуальной чувствительности к препарату.

С момента открытия интерферона прошло более 20 лет, однако клиническое изучение препарата началось сравнительно недавно из-за сложности получения препарата, пригодного для введения человеку, в достаточном количестве. Интерферон обладает иммунорегуляторной активностью [Bloom B. R., 1979, 1980], в частности способен активировать макрофаги и повышать активность естественных киллеров [Huddleston J. R. et al., 1979].

Ф. И. Ершов и А. С. Новохатский (1980) предпола-

гают, что в основе противоопухолевой активности интерферона лежит его способность подавлять рост и мутацию опухолевых клеток, предупреждать трансформацию нормальных клеток, стимулировать противоопухолевый иммунитет, усиливать киллерную активность сенсибилизированных лимфоцитов, повышать фагоцитарную активность макрофагов. Однако защитное действие интерферона ограничено по времени в отличие от антител, защитное действие которых может продолжаться всю жизнь.

Первые заслуживающие внимания данные о применении лейкоцитарного интерферона в онкологической практике получены в 70-х годах [Strander H. et. al., 1974] и касались больных с остеогенной саркомой. E. C. Borden и соавт. (1980) сообщили об опыте лечения 26 больных с рецидивом рака молочной железы одинаковыми дозами лейкоцитарного интерферона. У 6 больных зарегистрирован частичный эффект, длившийся в течение 14—121 дня. Наблюдение за этой группой больных продолжается.

Отечественный человеческий лейкоцитарный интерферон (ЧЛИ), вырабатываемый в Институте эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи, В. П. Кузнецов и соавт. начали применять в ВОНЦ АМН СССР с 1978 г. при лечении детей с острым лейкозом и лимфосаркомой в стадии лейкемизации [Махонова Л. А. и др., 1983; Махонова Л. А., 1984].

При введении интерферона происходит активация иммунной системы, которая обнаруживается только при определении соотношений иммунорегуляторных Т-лимфоцитов [Соловьев В. Д. и др., 1979; Кадагидзе З. Г. и др., 1981; Махонова Л. А., 1984].

В обзоре A. Billiau (1981) сообщается о 5 больных раком молочной железы, которые получали фибробластный интерферон в дозе 8 000 000 ЕД внутримышечно каждые 5 дней в течение 5 нед. Лечение проводили в расчете на усиление активности естественных киллеров. Небольшая стимуляция, отмеченная через 48 ч после инъекции 10 000 000 ЕД препарата, продолжалась в течение 5 дней.

Интерферон обладает слабой антигенностью и аллергенностью в отношении человека. В этом его уникальность и достоинство. Интерферон действует на специфический иммунитет, и никакой препарат в этом плане не может конкурировать с ним. Мы считаем целесообразным использовать интерферон для профилактики мета-

стазирования и рецидивов, так как система естественных киллеров контролирует развитие опухолевых клеток и восстановление киллеров может обеспечить выраженное противоопухолевое действие.

В связи в этим обкалывание опухоли интерфероном (100 000 ЕД) рассчитано на активацию специфического иммунитета, с одной стороны, и замедление процессов метастазирования — с другой. В ВОНЦ АМН СССР предпринята попытка применить отечественный инъекционный препарат человеческого лейкоцитарного интерферона при лечении рака молочной железы с целью изучения его противоопухолевого действия и возможностей использования в комплексе лечебных мероприятий [Купин В. В., 1984]. При применении препарата у 30 больных не выявлено преимущества данного вида терапии над другими, хотя с полной уверенностью это можно утверждать лишь по прошествии определенного срока.

В данном исследовании из 16 женщин у 12 была локализованная стадия рака — I — IIa (T1—2N0M0), IIб (T1—2N1M0—у 4). За неделю до операции внутрь опухоли вводили интерферон в дозе 100 000 ЕД в четырех точках. У 1 из 16 женщин отмечен рецидив, остальные 15 находятся в состоянии ремиссии. Иммунологические показатели при этой методике терапии: у 5 (33,3 %) из 16 больных увеличились показатели активной и общей популяции Т-лимфоцитов, у 11 (68,7 %) отмечено увеличение количества В-лимфоцитов. Не проявилась иммуностимулирующая активность у 2 (12,5 %) больных. Снижение иммунологических показателей отмечено у 56,2 % больных, главным образом за счет активных Т-лимфоцитов, у 50 % общих Т-лимфоцитов и у 33,3 % В-лимфоцитов.

После обкалывания интерфероном наблюдается тенденция к снижению иммунологических показателей по тесту, определяющему Т-активную популяцию лимфоцитов, с $32{,}0 \pm 2{,}6$ до $28{,}5 \pm 1{,}3$ % и общему количеству Т-лимфоцитов с $42{,}0 \pm 2{,}0$ до $37{,}6 \pm 1{,}0$ %. Показатели гуморального иммунитета были следующими: содержание IgG после интерферонотерапии увеличивалось с $135 \pm 10{,}1$ до $153 \pm 11{,}3$, количество IgA изменялось незначительно — с $151 \pm 15{,}0$ до $154 \pm 10{,}6$, значение IgM повышалось так же, как IgG — с $140 \pm 18{,}6$ до $157 \pm 18{,}6$. Основываясь на результатах иммунологических показателей, можно сделать вывод о том, что вну-

трнопухолевое введенне интерферона в дозе 100 000 ЕД не привело к зиачительному улучшенню результатов лечеиия.

Внутривеино ннтерферон в дозе $3 \cdot 10^6$ МЕ введеи 14 больиым раком молочиой железы в стадни IIIб н IIIв (T1—4N2—3M0) после окончання комплексной терапнн, включавшей радикальиую мастэктомню н полнхимиотерапню. Из них у 1 больной отмечеио прогресснрованне процесса (метастазы в костях), 1 умерла от острой печеночной недостаточиостн, не связаниой в основным заболеваннем, 12 находятся в удовлетворительном состоянии без проявлеиия рецидивов и метастазов. Прнведем иммуиологнческие показателн, выявлеииые у этих больиых.

По тесту, определяющему активиую форму Т-лнмфоцнтов, у 4 (33,3 %) нз 12 женщнн наблюдалось увелнчеиие нх колнчества, у 1 (8,3 %) не проявнлось ннкакой активиостн и у 7 (58,8 %) выявлеио подавлеиие реакции. Определение общих Т-лнмфоцитов — у 5 (35,7 %) из 14 женщнн наблюдалось увеличеиие показателей, 3 (21,4 %) оказалнсь нечувствнтельными, у 6 выявлено сиижеиие даиного показателя (42,8 %). Увелнчение количества В-лимфоцитов зарегнстрироваио у 7 (50 %) жеищни, у 2 (14,2 %) не выявлено актнвиостн н у 5 (37,5 %) обиаружено снижение процеита В-лимфоцнтов, т. е. отмечеиа почти такая же закоиомериость, что н при внутрнопухолевом введении ннтерферона.

Интерферон в дозе $3 \cdot 10^6$ ЕД у большннства женщнн прнводил к снижению нммунологическнх показателей. Таким образом, прн раке молочной железы выраженного преимущества нитерфероиотерапии перед другимн методамн лечеиия ие отмечено.

В Институте онкологнн Миннстерства здравоохранення Грузннской ССР было нзучено действие элеутерококка прн лечеинн больиых раком молочиой железы тноТЭФ н лучевой терапией. Под иаблюдением находнлнсь 80 женщин в возрасте от 27 до 73 лет с диагнозом «рак молочиой железы I, II, III стадий». Половииа больных в течение 14 дней получалн жндкнй экстракт элеутерококка по 2 мл в деиь. Больным пронзводнлн раднкальиую операцню. Каждой группе соответствовало такое же число коитрольных больиых, блнзких по форме н тяжести заболеваиия н получавшнх такое же лечеиие. Наиболее благоприятные результаты наблюдались прн назначеннн элеутерококка за 2—4 дня до начала облу-

чения и введении его одновременно с лучевой терапией. Действие элеутерококка на иммунологические показатели изучены in vitro в отношении лимфоцитов периферической крови у 58 человек (24 донора, 12 больных с меланомой, 10 раком желудка и 12 раком молочной железы).

Выявлено положительное влияние элеутерококка на некоторые иммунологические показатели доноров. Достоверно увеличивались показатели активной популяции Т-лимфоцитов при всех изучаемых концентрациях препарата ($p<0{,}001$).

При изучении иммунологических показателей у больных раком молочной железы, проведенном в ВОНЦ АМН СССР, выявлено статистически достоверное снижение показателей активных Т-лимфоцитов по сравнению с таковыми показателями у доноров.

Изучение изменения иммунологических показателей у больных этой группы по сравнению с таковыми у доноров не позволило выявить каких-либо закономерностей. Таким образом, по изучаемым показателям иммунологический фон у больных с различными формами злокачественных новообразований имеет качественные и количественные различия по сравнению с таковым у доноров. Достоверное снижение показателей активных Т-лимфоцитов у больных раком молочной железы свидетельствует о снижении у них иммунологической реактивности [Купин В. И., 1984].

При раке молочной железы оказалась эффективной высокая концентрация (1 мг/мл) элеутерококка, которая вызывает максимальный иммунный ответ по тесту, определяющему активные Т-лимфоциты. Показано, что доноры более чувствительны к элеутерококку в низких концентрациях (0,01 мг/мл), а больные раком молочной железы — в средних и высоких концентрациях. Поскольку выявлено, что элеутерококк при действии на лимфоциты человека in vivo вызывает стимуляцию иммунологических показателей как у здоровых, так и у больных, можно полагать, что общебиологическое действие элеутерококка опосредуется через иммунологические механизмы. Таким образом, элеутерококк можно отнести к препаратам, оказывающим выраженное иммуномодулирующее действие.

Наши наблюдения позволяют рекомендовать для коррекции иммунологического статуса больных раком молочной железы высокие (1 мг/мл) концентрации препарата.

Изучено влияние элеутерококка на иммунологические показатели в процессе лечения 32 больных раком молочной железы III стадии (T2—4N2—3M0) в возрасте от 45 до 57 лет, получавших комплексное лечение. Больные разделены на две группы. Первая группа (контрольная) — больные, получавшие предоперационную лучевую терапию в режиме крупного фракционирования (по 5 Гр в течение 4 дня подряд, суммарная доза 20 Гр) на молочную железу и зоны регионарного метастазирования. В последующем им была произведена радикальная мастэктомия. Вторая группа — больные, получавшие аналогичное лечение, но на фоне ежедневного (в течение всего курса лечения) приема внутрь 2 мл экстракта элеутерококка. Было показано, что элеутерококк активирует комплементарные розеткообразующие клетки и индуцирует образование интерферона, в связи с чем препарат может быть рекомендован больным, получающим интенсивное лучевое и лекарственное лечение.

Сравнительное изучение иммунотерапевтических свойств декариса и Т-активина было предпринято Р. Ф. Тахмазовым (1986). В исследование включены 96 больных раком молочной железы, находящихся на лечении в ВОНЦ АМН СССР. Больные разделены на три группы.

Первая группа (контрольная) — 36 больных, которым проводили предоперационную лучевую терапию в режиме классического фракционирования без применения иммуномодуляторов. Вторая группа — 30 больных, получавших иммуномодулятор декарис. Препарат в процессе предоперационной лучевой терапии назначали в течение 1 мес в фиксированные дни (на 2-й и 5-й день недели по 150 мг/сут, суммарная курсовая доза 1200 мг). Третья группа — 30 больных, которым вводили Т-активин в середине 3-й недели лучевого лечения в дозе 100 мкг подкожно в течение 4 дней.

У всех больных, включенных в исследование, диагноз был подтвержден морфологически; III стадия процесса была установлена на основании результатов постхирургического патогистологического исследования. Отмечались незначительные колебания в распределении больных в исследуемых группах (по возрасту, критерию TNM и состоянию оварнальной функции), т. е. группы были практически идентичны.

Всем больным проводили комплексное лечение: лучевую терапию с последующей радикальной мастэктомией

и послеоперационной полихимиотерапией. Лучевую терапию осуществляли по общепринятой методике: воздействию подвергали молочную железу и все зоны регионарного метастазирования (над- и подключичные, подмышечные, парастериальные лимфатические узлы) в суммарной очаговой дозе 30—45 Гр. Хирургическое вмешательство заключалось в выполнении радикальной мастэктомии. В послеоперационном периоде применяли полихимиотерапию по схеме CMF.

Для оценки иммунокомпетентности организма определяли показатели иммунного статуса до начала лечения и еженедельно в процессе предоперационной лучевой терапии в режиме классического фракционирования, а затем через 2, 6, 12 и 18 мес после начала лучевого лечения.

Состояние клеточного звена иммунитета изучали, используя лимфоциты периферической крови, которые выделяли на градиенте фикол-верографии по методу Воуш. Количество Т- и В-лимфоцитов определяли с помощью реакции розеткообразования, теофиллинчувствительной и теофиллинрезистентной субпопуляции Т-лимфоцитов — по методу Зиматибулы. Состояние гуморального звена иммунитета оценивали по уровню концентрации IgA, IgM, IgG в сыворотке крови методом радиальной иммунодиффузии.

На основании результатов проведенного исследования были сделаны следующие выводы.

1. Лучевая терапия в режиме классического фракционирования приводит к усилению имеющейся у больных раком молочной железы III стадии.имммуиодепрессии.

2. Применение Т-активина и декариса в процессе предоперационной лучевой терапии в режиме классического фракционирования улучшало показатели иммунного статуса больных раком молочной железы III стадии.

3. Т-активин, вводимый подкожно, в дозе 1 мкг в течение 4 дней, оказал положительное влияние на динамику индекса, характеризующего соотношение субпопуляций Т-лимфоцитов, не вызывая при этом побочных явлений.

4. При применении декариса в дозе 150 мг/сут 2 раза в неделю в течение месяца в процессе предоперационной лучевой терапии улучшалась динамика иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов, увеличивалось количество теофиллинрезистентных и уменьшалось количество теофиллинчувствительных Т-лимфоцитов.

5. Короткий 4-дневный курс терапии Т-активином обеспечивал более быстрое положительное влияние на

иммунорегуляторные субпопуляции Т-лимфоцитов, чем месячный курс декариса (при этом происходило постепенное улучшение иммунологических показателей).

Анализ полученных результатов указывает на целесообразность применения иммуномодуляторов в период предоперационной лучевой терапии в режиме классического фракционирования с целью улучшения функции иммунной системы. При снижении иммунологических показателей через 6 мес после применения иммуномодуляторов необходимо провести повторные курсы иммунотерапии.

Следует подчеркнуть, что в настоящее время иммунотерапия не имеет самостоятельного значения в лечении больных с опухолями молочных желез. Оправданным и целесообразным можно считать применение иммуномодуляторов в различных схемах комбинированного и комплексного лечения. Применение иммунотерапии в качестве вспомогательного метода лечения открывает определенные перспективы в усовершенствовании комплексного метода, что будет способствовать улучшению отдаленных результатов лечения.

Глава 8

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Первые сообщения о комбинированном применении нескольких химиотерапевтических препаратов при метастатических формах рака молочной железы относятся к 1964—1966 гг. Однако только после опубликования результатов комбинированного применения пяти противоопухолевых препаратов с различным механизмом действия (винкристин, метотрексат, 5-фторурацил, циклофосфан, преднизолон) у 60 больных метастатическим раком молочной железы, приведшего к ремиссии у 90 % больных [Cooper R., 1969], во всем мире стали активно разрабатываться различные схемы комбинированной химиотерапии.

Наиболее часто в комбинированной химиотерапии используют сочетания следующих препаратов: циклофосфана, метотрексата, 5-фторурацила, фторафура, винкристина, адриамицина, преднизолона. К настоящему временн описано большое количество возможных комбинаций из

двух, трех, четырех, пяти и даже восьми препаратов. Оптимальным считается применение трех или четырех препаратов. В последние годы наблюдается интенсификация терапии: курсы комбинированной химиотерапии стали короче, интервалы между курсами — меньше. Изучение статуса рецепторов стероидных гормонов позволяет с большей достоверностью судить о гормональной чувствительности рака молочной железы, чем ранее применявшиеся методы. При рецепторположительных опухолях молочной железы комбинированную химиотерапию сочетают с овариэктомией у больных молодого возраста и с применением тамоксифена (или зитазониума) у больных, находящихся в менопаузе. В табл. 21 представлены результаты комбинированной химиотерапии при метастатическом раке молочной железы.

В первые годы проведения химиотерапии наиболее часто применяли комбинации двух препаратов: циклофосфана и 5-фторурацила, тио-ТЭФ и 5-фторурацила. Затем стали широко использовать так называемую схему Купера — сочетанное применение пяти препаратов: циклофосфана, метотрексата, 5-фторурацила, винкристина, преднизолона.

В 1977—1979 гг. нами проведено рандомизированное изучение трех схем комбинированной химиотерапии, включающей отечественные препараты дийодбензотэф, фторафур и карминомицин: схема 1 — тиофосфамид, карминомицин, винкристин, фторафур, преднизолон; схема 2 — дийодбензотэф, карминомицин, винкристин; схема 3 — винкристин, метотрексат, фторафур, циклофосфан, преднизолон. Помимо этих, применялись и другие классические схемы химиотерапии. В 1979—1981 гг. изучали эффективность 2-недельной схемы химиотерапии CMF. С 1980 г. начато изучение схем комбинированной химиотерапии, включающих адриамицин. Особенно широко адриамицин в комбинациях CAF, VCAF, VAM изучается с 1982 г.

Эффективность комбинированной химиотерапии с адриамицином достигает 60—85 %, длительность ремиссии составляет 6—15 мес, продолжительность жизни — до 2 лет в группе больных, у которых удается добиться полной ремиссии [Измайлова Г. Э., 1986].

Отличительной особенностью терапии метастатического рака молочной железы, проводимой ВОНЦ АМН СССР, от лечения, применяемого за рубежом, является комплексное использование всех терапевтических воз-

Таблица 21. Эффективность комбинированной химиотерапии и выживаемость больных раком молочной железы после нее [Измайлова Г. Э., 1986]

Автор	Год публикации	Схема комбинированной химиотерапии[1]	Частота полной или частичной ремиссии	Продолжительность ремиссии, мес	Выживаемость, мес
L. H. Baker	1974	CVP	44	6,4	11,2
D. L. Ahmann	1975	CVP	59	9	18
G. Ramirez	1975	CMFV	44		
		CMFP	62		
G. P. Canellos	1976	CMF	53	6,2	
H. T. Mouridsen	1977	CMFVP	63	13	
B. Hoogstraten	1976	CMFVP	59	9	14
R. V. Smalley	1976	CMFVP	46	7	12
	1977	FAC	64	8	
		CMFVP	37	5,5	
P. R. Band	1977	CMF	48	5	
		CMFP	63	8,5	
K. W. Brunner	1977	CMFVP	54	10	19,2
J. M. Bull	1978	FAC	82	11	27,2
		CMF	62	9	17
H. B. Muss	1978	CAFVP	58	15	33
		CMFVP	57	13	20
B. Tranum	1978	AC	42	9	17,5
		FAC	45	10,5	17,5
T. Nemoto	1978	CFP	43	21,3	21,5
R. Rosner	1979	CF	33	8,5	
		CMFVP	41	8,5	

[1] Нвиболее распострвиеиные и эффективиые схемы, прнменяемые для лечеиня рака молочиой железы §Переводчнкова Н7 И., 1986]. CMF: циклофосфан по 100 мг/м² ежедневно с 1-го по 14-й день, метотрексат по 40 мг/м² виутрнвенио в 1-й и на 8-й день, 5-фторурацил по 600 мг/м² виутривеиио в 1-й и иа 8-й день. CMFVP: циклофосфан по 2 мг/кг внутрнмышечно или внутрь с 1-го по 28-й деиь, вникрнстин 0,025 мг/кг внутрнвенно 1 раз в иеделю, фторурацнл 12 мг/кг внутривенно 1 раз в иеделю, метотрексвт 0,75 мг/кг виутрнвенно 1 раз в неделю, предннзолои по 0,75—0,25 мг/кг внутрь в течеине 3 иед, а затем по 10 мг на протяжеинн 1 нед. AC: цнклофосфан по 200 мг/м² виутрь илн внутрнмышечно с 3-го по 6-й день, вдрнамнцни 40 мг/м² внутрнвенно в 1-й день. FAC: 5-фторурацил по 500 мг/м² виутривеиио в 1-й н 8-й день, вдриамицин 50 мг/м² в 1-й день, циклофосфан 500 мг/м² виутривеиио в 1-й день.

Повторенне каждого из курсов через 3—4 иед.

можиостей: гормоиотерапии, лучевой терапии, монохимиотерапии, комбиировaииой химиотерапии. До 1978 г. при выборе метода гормоиотерапии исходили главиым образом из состояиия меиструально-овариальиой фуикции больных. При сохраиеииой меиструальной фуикции н менопаузе продолжительностью до 5 лет производили овариэктомию с последующей гормоиотерапней кортико-

стероидами, а при наличии противопоказаний к кортикостероидам применяли андрогены. При продолжительности менопаузы более 5—10 лет проводили гормонотерапию эстрогенами и андрогенами. В последние годы при лечении больных, находящихся в менопаузе, применяют преимущественно антиэстрогенный препарат тамоксифен. Выбор вида гормонотерапии иногда определяется локализацией метастатического процесса: при метастазах в печени более широко используют преднизолон или его аналоги, при метастатическом поражении скелета предпочтение отдают андрогенам, особенно препаратам без вирилизирующего эффекта (медротестрона пропионат или пролонгированный препарат — пролотестон). Мы ориентируемся на содержание РЭ: при уровне РЭ более 10 фмоль/мг опухоль считаем РЭ + и гормоночувствительной. В этих случаях осуществляем гормонотерапию. При опухолях РЭ — либо не проводим гормонотерапию, либо назначаем преднизолон во время проведения комбинированной химиотерапии.

Из 370 больных, получивших комбинированную химиотерапию и включенных в исследование, было 357 женщин и 13 мужчин. Все больные в прошлом оперированы по поводу рака молочной железы, получали различные виды адъювантной терапии, а некоторые из них лечились по поводу местного рецидива, возникающего на грудной стенке, или регионарных и отдаленных метастазов.

Основными прогностическими факторами при метастатическом раке молочной железы считают локализацию метастатического поражения, продолжительность свободного интервала (без рецидивов и метастазов) и статус эстрогенных рецепторов. К благоприятным прогностическим факторам относят локализацию метастазов преимущественно в мягких тканях и лимфатических узлах, продолжительность свободного интервала более 2 лет и положительный статус эстрогенных рецепторов. Неблагоприятными факторами прогноза считают метастазы во внутренних органах и центральной нервной системе, продолжительность свободного интервала менее 2 лет и отрицательный статус эстрогенных рецепторов.

При распределении больных в зависимости от преимущественной локализации метастатического поражения возникли определенные трудности в связи с наличием у большинства больных множественных метастазов в различных органах. Мы выделили три группы пациентов по преимущественной локализации метастазов. Больных

Таблица 22. Распределение больных по типу метастазирования

Метастазы	Число больных	
	абс.	%
Локорегионарные	116	31,3
Костные	38	10,2
Висцеральные	49	13,1
Генерализованные	166	45,2
Прочие	1	0,2
Всего ...	370	100,0

с метастазами в мягких тканях, лимфатических узлах и молочной железе отнесли в группу лиц с локорегионарными метастазами. Затем идет группа больных с множественными метастазами в костях. Больные с генерализованной формой метастазирования разделены на две подгруппы: с генерализованным метастазированием (при поражении висцеральных органов в сочетании с поражением костей и мягких тканей) и только с висцеральными метастазами. В табл. 22 представлены данные о распределении больных в зависимости от типа метастазирования. У больной, включенной в группу «прочие», имелось только поражение костного мозга.

Инвервал между мастэктомией и выявлением рецидива заболевания характеризует биологические свойства опухоли. Для быстро растущих опухолей свободный интервал обычно составляет от нескольких месяцев до года, для опухолей с благоприятным течением — более 2 лет.

Примечательно, что 148 (40 %) больных, у которых продолжительность свободного интервала была менее 2 лет, составили группу больных с неблагоприятным прогнозом.

Обращает на себя внимание большое разнообразие схем химиотерапии, не включавших и включавших адриамицин. Наиболее часто из схем, не включавших адриамицин, применяли CF, CMF, VCMF, VCHF, VTCF, VTCF, TF и другие модификации.

С 1979 по 1981 г. мы обычно использовали лекарственную терапию по схеме CAF и CAMF, а в 1982—1984 гг. — VAM и CAF. Интервалы между курсами обычно состав-

лялн 3 нед. Общее количество курсов хнмотерапни с адрнамнцнном составило 334.

Следует отметнть, что комбниированная хнмиотерапия с адрнамицнном была одним нз компонентов комплексного лечення, которое включало гормональиое леченне прн рецепторположительиых опухолях н лучевую терапню, проводимую в различных режимах и по разиым схемам по поводу метастазов в костях скелета н мягких тканях. У одних больиых все компоиенты комплексиого лечення применяли одновремеиио, у других — последовательио. Прн сохранеииой менструальной фуикции н рецепторположительном статусе опухоли обязательио производили двустороннюю овариэктомию илн облучеиие яичииков, после чего назначали андрогены нлн кортикостероиды, меиопаузальным больным — тамокснфен. Облучеине гнпофнза протонамн выполнено у 3 больиых. Лучевая терапия метастатическнх поражений костей проведеиа у 26 больных, мягкнх тканей — у 35, лимфатических узлов — у 28 н т. д.

Большинство больных — 174 (64,7 %) — получало гормонотерапню кортнкостероидамн, а 123 (45,7 %) — андрогенамн.

Непосредствениые результаты лечеиия изучеиы в завнсимости от локалнзацнн метастатического поражения, продолжнтельиости свободного ннтервала, статуса РЭ опухолн, а также от того, проводилн хнмиотерапию с адриамицином по поводу первоначальиой или метастатической опухолн. Непосредствениые результаты оценены по балльной снстеме: 4 — полная ремнссня, нсчезновенне метастазов не меиее чем иа месяц; 3 — частичная ремиссня нлн выраженный эффект — уменьшенне метастазов более чем на 50 %; 2 — умеиьшенне метастазов на 25—50 %; 1 — умеиьшенне метастазов менее чем на 25 %; 0 — стабилизация процесса; ПР — прогрессирование процесса.

Комбинированную химиотерапию без адриамицина получалн 243 больиых, с адрнамнцнном — 100; 27 больным провели вначале комбинироваииую хнмиотерапию без адрнамицина, а затем с адриамициием. Эту группу больных оцеиивали дважды: виачале сравиивалн с больнымн первой группы, затем второй.

Значнтельное чнсло больных получилн всего один (133 больных) нли два (75) курса комбинированной химнотерапин. Эту группу составляют в осиовном больные, которым комбнннрованную химиотерапию без адриами-

цина проводили в первые годы исследования. В последующие годы отмечается тенденция к проведению повторных (более 2—3) курсов химиотерапин, особенно это относится к практике последних лет и комбинированной химиотерапии, включающей адриамицин. Продолжительность лечения по схемам VAM и VCAF составляет 3—5 дней. CMF и CAF — 14 дней, схемам 1, 2, 3 — 28 дней, CF, VCMF и VCMF — более 4—6 нед до появления симптомов интоксикации.

Комбинированная химиотерапия была одним нз компонентов комплексного лечения. При неэффективности химиотерапии или в случаях, когда были исчерпаны возможности, больным на фоне продолжающейся гормонотерапии назначали монохимиотерапию, лучевую терапию и т. д. В табл. 23 представлены данные о дополнительных методах лечения 269 больных, получавших комбинированную химиотерапню.

Средняя продолжительность полной ремиссии у боль-

Таблица 23. Частота применения дополнительных методов при печении больных, получавших комбинированную химиотерапию

Вид терапии	Число больных	
	абс.	%
Гормонотерапия:		
оварнэктомня	29	10,8
орхнэктомия	3	1,1
кортикостеронды	174	64,7
андрогены	123	45,7
эстрогены	12	4,5
тамоксифен	24	8,9
облучение гнпофнза	9	3,3
Лучевая терапня иа область метастазов:		
в мягкнх тканях	35	13,0
в лимфатнческих узлах	28	10,4
в костях	26	9,6
в молочной железе	2	0,74
Монохимнотерапия	65	24,1
Мастэктомня (удаленне оставшейся молочной железы)	7	2,6
Иммуиотерапня	2	0,74
Ампутация плеча	1	0,37
Всего ...	269	100,0

ных, получавших комбинированную химиотерапию без адриамицина, составила 9,5 мес, частичной — 4,3 мес. У больных, получавших комбинированную химиотерапию с адриамицином, соответствующие показатели составили 13,2 и 11,7 мес, т. е. у больных, получавших лекарственное лечение с включением адриамицина, продолжительность ремиссии была значительно больше. Для комбинированной терапии с адриамицином характерны более глубокая лейкопения (количество лейкоцитов менее 1000), наблюдавшаяся у 7,5 % больных, по сравнению с 3,7 % при комбинированной химиотерапии без адриамицина. При применении схем, включающих адриамицин, часто наблюдаются тошнота, рвота, алопеция, которая, согласно данным из историй болезни, встречается у 35,8 % больных, но на практике еще чаще (до 90—100 %). При комбинированной химиотерапии без адриамицина часто возникают диарея, стоматит, сердечно-сосудистые нарушения. У 2 больных, получавших комбинированную химиотерапию без адриамицина, наблюдались грозные осложнения: эвентрация после овариэктомии, перфорация язвы желудка (вероятно, обусловленная большими дозами преднизолона в схеме VCMFP). Одна больная умерла от сердечно-сосудистой недостаточности, развившейся на фоне комбинированной химиотерапии, проводившейся по схеме CMF.

Отдаленные результаты комплексной терапии, одним из компонентов которой была комбинированная химиотерапия, изучены с помощью построения таблиц «дожития» по Хиллу. Средняя ошибка вычислена по методу Greenwood. Нами изучена 1-, 2-, 3-, 4- и 5-летняя выживаемость в зависимости от локализации метастатического поражения. Кроме того, проанализированы отдаленные результаты лечения в зависимости от продолжительности свободного интервала и непосредственных результатов лечения.

Анализ отдаленных результатов в зависимости от локализации метастазов подтверждает мнение о благоприятном прогнозе при метастазах в мягких тканях и лимфатических узлах: 73,4 % больных этой группы живут 1 год, 42,1 % — 3 года. В группе больных с генерализованными и висцеральными метастазами 3-летняя выживаемость составила соответственно 11,5 и 12 %, 5-летняя — 2,9 и 4 %.

При эффективном лечении отдаленные результаты значительно лучше, чем при неэффективном. Особенно

разительно различие по 1-летней выживаемости больных с локорегионарными и генерализованными метастазами: 82,2 и 100 % по сравнению с 68,6 и 38 %. Для больных с локорегионарной формой метастазирования характерна высокая 3-летняя выживаемость — 33,6 по сравнению с 16 % в группе больных, у которых лечение было неэффективным. При генерализованном типе метастазирования 3-летняя выживаемость в обеих рассматриваемых группах одинакова независимо от непосредственных результатов — 11,7 и 11,1 %. Показатели 5-летней выживаемости низки во всех группах, за исключением больных с локорегионарными метастазами: 12,6 % — среди леченных с эффектом и 6,1 % — среди леченных без эффекта.

Отдаленные результаты значительно лучше у больных, у которых продолжительность свободного интервала составляла более 2 лет. Это касается как больных, у которых лечение было эффективным, так и леченных без эффекта.

Интересно, что средняя продолжительность жизни всех больных, получавших химиотерапию с адриамицином, составила 0,8 года независимо от непосредственных результатов: 1-летняя выживаемость — $52,2 \pm 5,7$ %; 2-летняя — 27 ± 6 %. Средняя продолжительность жизни больных, у которых отмечена стабилизация процесса и у которых он прогрессировал, несмотря на лечение, была одинаковой. У больных, у которых удалось добиться полной или частичной ремиссии, отдаленные результаты в 2—3 раза превышают результаты в группе больных, у которых эффект лечения оценивался «2 балла» и «1 балл», а также леченных без эффекта, причем эти различия статистически достоверны ($p < 0,05$). У больных, у которых в результате лечения метастазы уменьшались менее чем на 50 % и леченных безуспешно, различия в отдаленных результатах статистически недостоверны ($p < 0,05$). Эти данные представлены в табл. 24.

Таким образом, комбинированная химиотерапия с адриамицином, являющаяся компонентом комплексного лечения больных с метастатическими формами рака молочной железы, эффективна при различной локализации метастазов, но наиболее чувствительны к препарату метастазы в мягких тканях. Продолжительность свободного интервала служит прогностическим фактором: лечение более эффективно при продолжительном свободном интервале. Нами не обнаружено влияние статуса рецепторов стереоидных гормонов на результаты лечения: если

Таблица 24. Отдаленные результаты лечения больных, получавших комбинированную химиотерапию с адриамицином

	Число больных	Средняя продолжительность жизни, годы	Выживаемость по годам, % ($M \pm m$)				
			1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
I. После мастэктомии	100	3,33	$98 \pm 1,4$	$86,3 \pm 3,0$	$78,8 \pm 5,4$	$61,1 \pm 6,0$	$53,0 \pm 4,7$
От момента появления рецидива	100	1,13	$77 \pm 4,6$	$54,4 \pm 11,4$	$36,2 \pm 12,2$	$30,6 \pm 11,7$	$24,5 \pm 7,6$
От начала химиотерапии с адриамицином, независимо от эффекта	100	0,8	$52,2 \pm 5,7$	$27,0 \pm 6,0$	$18,0 \pm 6,5$		
II. При выраженном эффекте (4+3)	25	1,3	100	$61,5 \pm 13,5$	61,5		
При слабо выраженном эффекте (2+1)	14	1,0	$44,5 \pm 16,5$	$11,1 \pm 10$			
При прогрессировании метастазов	25	0,5	$33,3 \pm 10,3$	$8,3 \pm 7,6$			
При стабилизации процесса (0)	37	0,5	$34,6 \pm 9,3$	$26,0 \pm 10$			
III. При локорегионарных метастазах:							
независимо от эффекта	26	0,7	$72,7 \pm 9,5$	$36,3 \pm 12,4$			
при выраженном эффекте (4+3)	8	1,8	100	$50,0 \pm 25$			
без эффекта (2+1+0+Пр)	18	0,83	$60 \pm 12,6$	$30,0 \pm 13$			
При метастазах в костях**:							
независимо от эффекта	17	0,8	$53,9 \pm 13,8$	$36,0 \pm 17$			
без эффекта (2+1+0+Пр)	14	0,68	$45,5 \pm 15,0$	$22,7 \pm 17$			
При генерализованном метастазировании:							
независимо от эффекта	58	0,76	$40,0 \pm 7,7$	$20,0 \pm 6,9$	$20,0 \pm 6,9$	$10,0 \pm 7,8$	0
при выраженном эффекте	14	1,7	$90,0 \pm 9,0$	$51,5 \pm 17$			
без эффекта (2+1+0+Пр)	44	0,53	$23,4 \pm 7,7$	$9,3 \pm 6,6$			
IV. При статусе РЭ+	33	0,84	$53,9 \pm 9,7$	$20,2 \pm 9,7$	$10,1 \pm 8,6$		
При статусе ЭР—	23	0,5	$41,7 \pm 14,2$	0			

** Трое больных с множественными метастазами в костях, леченные с выраженным эффектом, живут в состоянии ремиссии 11, 16 и 19 мес (в таблицу не включены).

удается добиться полной или частичной ремиссии, то можно ожидать увеличения продолжительности жизни.

Большие трудности возникают при лечении больных с метастазами в костях. Частота метастазирования рака молочной железы в кости колеблется от 14,6 до 34,4 % [Розин Д. Л., 1960], по данным вскрытий — от 43 до 73 % [Косинская Н. С. и др., 1961; Воротилкина А. И., 1965]. По материалам нашей клиники, частота метастазирования в кости составляет 19,7 %. Результаты лечения малоутешительны. Средняя продолжительность жизни больных, у которых лечение было эффективным, составляет 20—29 мес [Дымарский Л. Ю., 1965; Lewisson H. F., 1955].

В литературе имеются сообщения об эффективности того или иного метода терапии при костных метастазах рака молочной железы. Наиболее распространена лучевая терапия. Далее по частоте применения следуют гормональные методы (лекарственная гормонотерапия, двусторонняя овариэктомия, адренал- и гипофизэктомия), которые позволяют добиться объективного улучшения у 30—40 % больных. Адренал- и гипофизэктомия не нашли широкого клинического применения из-за трудоемкости метода, большого числа осложнений и высокой послеоперационной летальности. Не вошли широко в практику методы хирургического лечения патологических переломов трубчатых костей, предложено использовать химиотерапию с адриамицином [Дементьева Н. П. и др., Корман Д. Б. и др., 1981; Hammand N. et al., 1978; Mattson N. et al., 1977]. Все большее значение приобретают комплексные методы лечения, которые включают длительное применение гормональных препаратов в сочетании с различными видами лучевого воздействия — местного и общего.

Мы располагаем наблюдениями над 130 больными с метастазами рака молочной железы в костях, лечившимися в ВОНЦ АМН СССР. В зависимости от распространенности метастатического процесса больные были разделены на три группы. Первую группу составили 48 (36,9 %) больных с одиночными метастазами в костях, во вторую включены 58 (44,6 %) больных с множественными поражениями скелета, третью группу составили 24 (18,5 %) больных, у которых метастазы в костях сочетались с неудаленной опухолью молочной железы.

Основной контингент (61,6 %) составили молодые женщины с сохранившейся менструальной функцией и с

искусственно вызванной менопаузой, у которых овариэктомия выполнена при лечении первичного рака молочной железы.

Чаще всего у больных был поражен позвоночник (87,6 %), далее по частоте следуют кости таза (52,3 %). Из 130 больных патологические переломы наблюдались у 43 (33,1 %) и возникали чаще в ребрах (34,8 %), позвоночнике (20,9 %), костях таза (11,6 %) и бедренных костях (11,6 %). Множественные переломы были у 16,2 % больных, параплегии и нарушение функции тазовых органов возникли у 3.

Сроки появления костных метастазов зависят от стадии, в которой проводили первоначальное лечение.

При I стадии метастазы в костях обнаружены у 2 больных через 9 и 16 лет после первоначального лечения, при II стадии костные метастазы выявляли равномерно в сроки от 1 до 5 лет, при III стадии наибольшее число метастазов диагностировали первые 3 года. У 24 больных метастазы в костях выявлены одновременно с первичной опухолью в молочной железе.

Всем больным проведено комплексное лечение, которое включало различные виды лучевого воздействия (местное и общее) на фоне длительного гормонального лечения. Применяли три метода лечения костных метастазов:

только гормональное лечение; гормональное лечение в сочетании с облучением метастатического очага; гормональное лечение с паллиативным облучением метастатических очагов и наружным облучением гипофиза.

При выборе гормонального лечения ранее мы ориентировались на состояние овариально-менструальной функции, так как не определяли уровень стероидных рецепторов в опухоли. В соответствии с состоянием овариально-менструальной функции все больные разделены на три группы: 1) с активной овариальной функцией, т. е. менструирующие; 2) с угасающей функцией яичников (менопауза до 10 лет); 3) с угасшей функцией яичников (менопауза более 10 лет).

В соответствии с этим молодым менструирующим женщинам после предварительной овариэктомии и женщинам с менопаузой до 10 лет назначали андрогены или кортикостероиды. Лечение эстрогенами проводили без предварительной овариэктомии. Ведение больных с метастазами рака молочной железы в костях было строго индивидуальным.

Гормональное лечение проведено 28 (26,4 %) больным, лучевое лечение на метастатический очаг в сочетании с длительной гормонотерапией — 43 (40,6 %), комплексная терапия в комбинации с наружным облучением гипофиза — у 33 %. Для лечения одиночных метастазов только гормонотерапия применена у 27,1 % больных, у 72,9 % гормонотерапию сочетали с лучевой терапией на метастатический очаг. При множественных метастазах у 25,9 % больных проведена только гормональная терапия, у 13,3 % — гормонотерапия в сочетании с лучевой терапией на метастатический очаг и у 60,3 % — комплексная терапия, включавшая наружное облучение гипофиза. Лечение 70,8 % больных проводили после предварительной овариэктомии.

У 24 больных, у которых метастазы в костях сочетались с неудаленной опухолью молочной железы, мы применяли те же методы терапии, причем у 13 (54,2 %) больных на фоне комплексной терапии была произведена мастэктомия. Без мастэктомии лечили 11 (45,8 %) больных.

При подведении итогов комплексного лечения метастазов рака молочной железы в костях мы выделили три группы результатов: 1) объективный эффект; 2) субъективный эффект; 3) без эффекта. Под объективным эффектом мы понимаем развитие репаративных процессов различной степени выраженности, вплоть до полного восстановления костной структуры, регистрируемых рентгенологически. Субъективный эффект — улучшение общего состояния, уменьшение или исчезновение болей, увеличение объема движений, но без рентгенологических признаков регрессии. Отсутствие эффекта регистрировали в тех случаях, когда на фоне лечения продолжалось прогрессирование процесса. Началом ремиссии мы считали начало терапии, окончанием — начало прогрессии существующих метастатических очагов или появление новых.

Эффективно лечилось 85,4 % больных, из них объективный эффект был у 56,2 % (табл. 25). При одиночных метастазах объективный эффект получен у 72,8 % больных, при множественных метастазах — у 48,3 %. При сочетании метастазов с неудаленной опухолью молочной железы объективный эффект получен у 41,7 % больных. Следовательно, эффективность лечения зависит от степени распространенности метастатического процесса. Обращает на себя внимание, что у половины больных (41,7 %), у которых метастазы в кости сочетались с неудаленной

Таблица 25. Непосредственные результаты лечения в зависимости от степени поражения костей

Степень распространенности метастатического процесса в костях	Всего		Число больных					
	абс.	%	Объективный + субъективный эффект		Субъективный эффект (стабилизация)		без эффектов	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%
Одиночные метастазы	48	36,9	35	72,9	8	16,7	5	10,4
Множественные метастазы	58	44,6	28	48,3	21	36,1	9	15,6
Метастазы в костях + первично-неудаленная опухоль	25	18,5	10	41,7	9	37,5	5	20,8
Итого ...	130	100	73	56,2	38	29,2	19	14,6

опухолью железы, лечение дало объективный эффект. До последнего времени эти больные считались инкурабельными и получали только симптоматическое лечение. У трети больных с множественными метастазами в кости и с метастазами в кости при неудаленной опухоли железы зарегистрировано выраженное субъективное улучшение.

В табл. 26 оцениваются непосредственные результаты

Таблица 26. Непосредственные результаты лечения в зависимости от метода терапии костных метастазов

Метод терапии	Всего		Число больных					
	абс.	%	объективный эффект		субъективный эффект		без эффекта	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гормонотерапия	28	26,4	12	42,9	9	32,1	7	25,0
Гормонотерапия + местная лучевая терапия	43	40,6	32	74,4	7	16,3	4	9,3
Комплексная терапия, включавшая облучение гипофиза	35	33	19	54,3	13	37,1	3	8,6
Итого ...	106	100	63	59,4	29	27,4	14	13,2

лечения в зависимости от метода терапии костных метастазов. При использовании описанных выше методов лечебный эффект отмечен у 86,8 % больных, только гормональное лечение дало объективный эффект у 42,9 %, при сочетании гормонотерапии с облучением метастатического очага объективный эффект увеличился до 74,2 %. При множественных метастазах сочетание комплексной терапии с наружным облучением гипофиза позволило добиться объективного улучшения у 54,3 % больных. Субъективное улучшение, которое наблюдалось у трети больных с множественными метастазами и у лиц, получавших только гормональное лечение, выражалось в улучшении общего состояния, стихании или полном прекращении болей (больные отказывались от обезболивающих средств), восстановлении движений, возвращении к обычному образу жизни. Клинически такую картину следует расценивать как стабилизацию процесса, чему в настоящее время придают большое значение.

Непосредственные результаты лечения больных с метастазами в кости при неудаленной опухоли железы представлены в табл. 27. Первую группу этой серии составили больные, у которых все описанные выше методы лечения применяли в сочетании с мастэктомией (54,2 %). Во второй группе (45,8 %) мастэктомию не проводили. Эффект лечения зафиксирован у 92,3 % больных первой группы: у 38,5 % объективный, у 53,8 % субъективный; соответствующие данные для второй группы 63,5; 45,4 и 18,1 %. Эти данные еще раз подтверждают мнение о том,

Таблица 27. Непосредственные результаты лечения больных раком IV стадии в зависимости от методов лечения

Метод лечения	Всего		Число больных					
	абс.	%	объективный эффект		субъективный эффект		без эффекта	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%
Комлексные методы, включавшие мастэктомию	13	54,2	5	38,5	7	53,8	1	
Комплексные методы без мастэктомии	11	45,8	5	45,4	2	18,1	4	
Итого ...	24	100	10	41,6	9	37,5	5	20,8

Таблица 28. Продолжительность жизни больных с метастазами в кости в зависимости от метода терапии

Метод лечения	Число больных	1 год				3 года				5 лет и более			
		прослежены	умерли	живы		прослежены	умерли	живы		прослежены	умерли	живы	
				абс.	%			абс.	%			абс.	%
Гормонотерапия	28	22	5	17	60,7	9	3	6	21,4	6	—	6	21,4
Гормонотерапия + местная лучевая терапия	43	38	5	33	80,5	19	6	13	31,7	9	3	6	14,6
Комплексное лечение + облучение гипофиза	35	35	11	24	68,6	11	5	6	17,1	2	1	1	2,9
Всего ...	106			74	69,8			25	24,0			13	11,1

что при метастазах в костях и неудаленной опухоли в молочной железе показана комплексная терапия. Показания к мастэктомии следует строго индивидуализировать исходя из местного распространения опухоли, распространенности метастатического процесса в костях, возраста больной, общего состояния, сопутствующих заболеваний. Эффективность различных гормональных препаратов, примененных в комплексном лечении метастазов рака молочной железы в костях, одинакова (от 50 до 57 %).

В табл. 28 приведены данные о продолжительности жизни больных в зависимости от метода терапии метастазов рака молочной железы в кости. При лечении только гормональными препаратами 1 год прожили 60 % больных, 3 года — 21,4 %, 5 лет — 21,4 %, при сочетании гормонотерапии с облучением метастатического очага соответственно 86,5, 31,7 и 14,6 %. При сочетании гормонотерапии с облучением метастатического очага и наружным облучением гипофиза соответствующие данные о выживаемости за 1 год и 3 года — 68,6 и 17,1 %; 5 лет прожила 1 больная.

Средняя продолжительность жизни больных, получавших только гормональное лечение, составила 28,2 мес, при сочетании с облучением метастатического очага —

30 мес; при комплексной терапии с облучением гипофиза — 20,8 мес.

С июня 1982 г. для лечения больных с метастазами рака молочной железы в костях применяют схемы химиотерапии, включающие адриамицин. Лечение проводят на фоне длительной и непрерывной гормональной терапии, назначаемой с учетом содержания рецепторов эстрогенов в опухоли. Такое лечение проведено у 11 больных, все они очень быстро, в течение 1—2 нед, отметили выраженный субъективный эффект вплоть до полного исчезновения болей, улучшения общего состояния, увеличения объема движений. При этом рентгенологически выявлена стабилизация процесса. Ни у одной больной за наблюдаемый период костной репарации не наступило.

Средняя продолжительность жизни больных, у которых лечение сопровождалось объективным эффектом, составила 38,6 мес (по данным литературы, 20—29 мес), у больных, у которых отмечен субъективный эффект, — 13,9 мес, при отсутствии эффекта — 7,1 мес.

Таким образом, наиболее действенным и разработанным методом лечения рецидивов и метастазов рака молочной железы следует считать полихимиотерапию. При включении в схемы лечения адриамицина значительно улучшаются как непосредственные, так и отдаленные результаты. Необходимо подчеркнуть, что наилучшие отдаленные результаты наблюдались у больных, лечение которых сопровождалось объективным эффектом, и у больных с рецидивами и метастазами в мягких тканях и лимфатических узлах. Разработка новых схем лекарственного лечения, включающего гормоно- и иммунотерапию, нам представляется наиболее перспективным.

Глава 9

РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В СССР, как и в большинстве развитых стран, заболеваемость раком молочной железы неуклонно возрастает. Так, этот показатель в 1970 г. составлял 18,6,а в 1975 г. — 23,1 [Напалков Н. П. и др., 1977; Мерабишвили В. М., Дымарский Л. Ю., 1978]. Следует добавить, что 44,5 % заболевших — женщины трудоспособного возраста, поэтому вопросы реабилитации этих больных чрезвычайно важны. В СССР насчитывается более 1,7 млн практиче-

ски здоровых людей, которым ранее было проведено лечение.

Обширные хирургические вмешательства, лучевая и лекарственная терапия, которые с успехом применяют при лечении рака молочной железы, позволяют излечить значительное число больных, но, к сожалению, приводят к серьезным нарушениям различных функций организма. В связи с этим реабилитацию онкологических больных, в частности больных раком молочной железы, следует считать итогом правильного и своевременного лечения [Герасименко В. И., 1977].

Программу реабилитации разрабатывают для каждого больного с учетом его общего состояния, возраста, стадии процесса, профессии и условий труда. Основные цели комплексной программы реабилитации больных раком молочной железы — устранение осложнений, которые возникают в основном после оперативного этапа лечения (радикальной мастэктомии), на котором удаляют молочную железу в блоке с мышцами, регионарным лимфатическим аппаратом и клетчаткой подключичной, подмышечной и подлопаточной областей. Такое обширное вмешательство может привести к ограничению подвижности в плечевом суставе, плекситу, лимфостазу и т. д.

Чрезвычайно важны психологические проблемы, возникающие после установления диагноза, мощного дополнительного лечения и калечащей операции. Реабилитацию больных с опухолями молочной железы обычно осуществляет группа специалистов: хирург, радиолог, химиотерапевт, психолог, физиотерапевт.

Исследование особенностей мотивационной сферы у больных раком молочной железы как в пред- и послеоперационном периоде, так и в отдаленные сроки, спустя 3—5 лет, позволило Т. Ю. Мариловой (1984) выявить следующие психологические особенности этого контингента больных.

1. Заболевание раком молочной железы, создающее кризисную ситуацию для личности, приводит к изменению жизненной позиции, трансформирующей ее мотивационную сферу. На диагностическом этапе, когда преобладает позиция обреченности, основным смыслообразующим мотивом является мотив выживания. Формируются и дополнительные, соответствующие этому мотиву цели действий и поступков больных («завершение дел, устройство детей»). На предоперационном этапе доминирует мотив сохранения здоровья, выживания. После операции мотив

сохранения здоровья становится ведущим. При этом он приобретает новый личностный смысл — социального выживания. На отдаленных этапах лечения, определяясь установкой на самоутверждение, основным смыслообразующим мотивом становится мотив социального становления.

2. Осознание больными заболевания, его последствий опосредуется отношением к ним ближайшего социального окружения. Неадекватное отношение приводит к появлению тенденции разрыва социальных связей, контактов, уходу в болезнь. Поэтому в плане восстановительных мероприятий необходимо начинать работу с родственниками уже с первых дней обращения больной к врачу.

3. Соответственно изменениям объективной позиции личности в системе социального окружения происходит изменение смысловых образований и ценностей ориентации больных. Поэтому выбор коррекционных мероприятий определяется в зависимости от этапа заболевания.:

а) на предоперационном этапе психокоррекция должна быть направлена на формирование чувства уверенности в выздоровлении;

б) в послеоперационном периоде целью коррекции должны стать перестройка отношения больного к заболеванию и его последствиям, а также выработке установки на социальное самоутверждение;

в) в отдаленные сроки заболевания психокоррекция должна быть направлена на профилактику возможных психогенных реакций, формирование процесса саморегуляции.

4. В основу психокоррекционной работы с онкологическими больными должен быть положен принцип деятельностного опосредования мотивационно-смысловых образований личности.

Исходя из принципа «включения» личности в значимую деятельность, необходимо рассматривать процесс психологической реабилитации как процесс трансформации объективной позиции личности, которая задается определенной социальной ролью (в данном случае ролью онкологического больного).

Чрезвычайно важными в плане реабилитации являются технические приемы выполнения оперативного вмешательства. Важное внимание во время операции следует уделять бережному обращению с тканями, особенно с кожными лоскутами, подключичной веной и нервными стволами.

Операцию рекомендуется заканчивать установлением под кожные лоскуты «вакуумных» дренажей, соединенных со специальной системой, в которой создается постоянное отрицательное давление. Дренаж оставляют на 3—5 дней, что обеспечивает хорошее прилегание кожных лоскутов.

Различают ранние и поздние осложнения, развивающиеся при оперативном лечении рака молочной железы. К ранним осложнениям, встречающимся примерно у $^{1}/_{3}$ больных, относят лимфорею, инфицирование послеоперационной раны, краевой некроз кожных лоскутов.

Важным моментом в прогнозировании и, следовательно, профилактике осложнений является оценка клинико-патогенетической принадлежности рака молочной железы*. Так, наиболее часто (у 43,5 % больных) ранние послеоперационные осложнения наблюдаются при надпочечниковой форме рака, при которой у больных, как правило, наблюдаются ожирение, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, варикозное расширение вен. При овариальной и тиреоидной формах частота послеоперационных осложнений значительно ниже — соответственно 20,7 и 12 %, поэтому медицинская реабилитация в этих случаях эффективнее. В сущности все последующие этапы реабилитации в значительной мере определяются анатомо-функциональными результатами восстановительного лечения.

В период пребывания больной в стационаре программа медицинской реабилитации должна включать прежде всего меры по предотвращению развития осложнений, обусловленных хирургическим вмешательством. Возникновение осложнений связано не только с самим вмешательством, но и с предоперационным облучением, являющимся неотъемлемым компонентом комбинированного лечения местно-распространенных форм рака молочной железы. При решении вопроса об объеме операции необходимо учитывать состояние лимфатических узлов, размер опухоли, ее локализацию, возраст больной. При небольших опухолях (T1—2N0M0) с ограниченным характером роста, локализующихся в наружных квадрантах железы, производят операцию меньшего, чем радикальная мастэктомия по Холстеду, объема (радикальная мастэктомия по Пейти). При опухолях диаметром до

* Патогенетические типы рака молочной железы представлены в работах В. Ф. Семиглазова и соавт.

3 см, расположенных в верхненаружном квадранте, и отсутствии метастазов в регионарных лимфатических узлах допустимо выполнение радикальной резекции с моноблочным удалением подмышечно-подключичной клетчатки. Указанные операции редко сопровождаются послеоперационными осложнениями, дают лучшие функциональные и косметические результаты. Следует отметить, что в последние годы операцию Холстеда — Майера мы производили только при врастании опухоли в большую грудную мышцу и другие подлежащие ткани. В остальных случаях мы предпочитаем радикальную мастэктомию с сохранением большой грудной мышцы.

Кожный разрез определяется в первую очередь локализацией опухоли, типом и направлением ее роста, т. е. выбор его должен основываться на принципах радикализма, и только во вторую очередь — косметическими и функциональными предпосылками. Вместе с тем следует стремиться не проводить разрез выше уровня ключицы, на плече, а также в зоне роста волос в подмышечной области из-за опасности образования грубых рубцов и контрактуры.

Лимфорея — наиболее частое раннее осложнение — наблюдается у $^{1}/_{3}$ больных. «Вакуумное» дренирование раны позволило значительно снизить частоту этого осложнения, которая ранее достигала 73,6 %. Появление лимфореи более вероятно у больных преклонного возраста, с избыточной массой тела, сниженными регенераторными способностями тканей, а также у больных, которым перед операцией провели курс лучевой терапии.

Профилактика лимфореи основывается на тщательной остановке кровотечения, бережном обращении с тканями и применении «вакуумной» дренажной системы, в которой постоянно поддерживается отрицательное давление. При адекватном дренировании раны, особенно в первые 2—3 дня после операции, отсепарованные кожные лоскуты фиксируют к грудной стенке, что обеспечивает быстрое заживление раны.

Дренажи рекомендуют извлекать на 3—5-е сутки после операции: к этому времени они, как правило, уже не функционируют. Активные занятия лечебной физкультурой начинают со 2-х суток. Если после извлечения дренажей сохраняется лимфорея, то скапливающуюся серозную жидкость удаляют путем пункции толстой иглой. Это осложнение вызывает некоторое ограничение движений конечности в плечевом суставе.

После снятня швов назначают теплый (38—40 °С) душ на область надплечья, плеча, грудную стенку, прн этом расширяются коллатералн, что в ряде случаев прнводит к быстрому прекращеиню лимфореи. Еслн все этн меры оказываются неэффективиымн н формируется полость с грубымн фиброзными стенкамн, в которой постоянно скаплнвается жндкость, необходимо произвестн открытое дреннрование раны.

Отек верхией конечиости в раннне срокн после мастэктомин наблюдается не более чем у 15 % больиых, прнчем, как правило, он бывает легкой и средней степенн н быстро проходит. Часто это осложненне является следствием острого тромбофлебнта вен верхней конечностн, иеправнльиого выбора кожиого разреза, а также технических погрешиостей прн выполнении операцни.

Профилактнка раииего отека заключается в правнльиом выборе кожного разреза, отсепаровке кожных лоскутов не выше ключицы н до наружной граннцы роста волос в подмышечной области. Не рекомендуется в случае отсутствия показаиий перевязывать подлопаточиые вену н артерию. В раннем послеоперациоином периоде рука больиой должна быть уложеиа на элевацнонную подушку в положеннн отведеиня на 30—40 °. С первых диeй начннают актнвные н пассивиые двнження в лучезапястном, локтевом н плечевом суставах, проводят занятня лечебной физкультурой по специальной программе.

Прн появлеиии раннего отека верхней конечности руку подвешнвают на специальную прикроватную подставку (кисть выше локтя, а локоть выше плеча) и, еслн позволяет состояиие раны, назначают теплый душ. По мере восстановлеиня фуикцин верхней конечностн включаются коллатеральиые пути оттока лимфы, и раннññ отек, как правило, исчезает нлн зиачнтельно уменьшается.

Нагиоеиие раны возиикает из-за нарушений правил асептикн и антисептики, неудовлетворнтельного гемостаза, недостаточиого дреиирования раиы. Нагноенню раны после мастэктомин способствуют проведенне перед операцией лучевой терапнн, сопровождающейся сухим или влажным эпнтелиитом, снижающей сопротивляемость организма и репаратнвные способностн тканей, а также лнмфорея, создающая благоприятную среду для развития микроорганизмов.

При появлеиии иагноеиня проводят лечение в соответствии с требоваииями гиойиой хирургии: более шнрокое дреиирование раны, промывание антнсептнческнмн раст-

ворами, общая антибактериальная терапия с учетом выявленной флоры и ее чувствительности к лекарственным препаратам, общеукрепляющее лечение и др.

Некроз кожных лоскутов — достаточно редкое осложнение, связанное не столько с чрезмерным истончением лоскута, сколько с тромбозом мелких кровеносных сосудов. Профилактика некроза кожи заключается в тщательном выборе кожного разреза, бережном обращении с кожными лоскутами во время операции, особенно у пожилых больных, применении «вакуумного» дренирования раны. При возникновении некроза основное внимание должно быть уделено ограничению его распространения, предупреждению нагноения.

К поздним послеоперационным осложнениям относятся отек, рожистое воспаление, контрактура, парез, паралич верхней конечности, парестезии, боли в области грудной стенки. Профилактика и лечение этих осложнений в плане реабилитации тем более актуальны, что в ряде случаев эти осложнения приводят к потере трудоспособности и инвалидизации.

Для того чтобы предупредить развитие поздних осложнений, накануне выписки из стационара всем больным раком молочной железы, подвергавшимся мастэктомии, следует рекомендовать: занятия лечебной физкультурой в течение 6—7 мес — до полного восстановления функции верхней конечности; ежедневные теплые (38—40 °С) ванны или душ в течение 2 нед; ограничение нагрузки на «больную» конечность до 3 кг в течение одного года; периодическую элевацию верхней конечности; предупреждение повреждений и микротравм верхней конечности (уколы, порезы, ожоги и др.), особенно в области кисти. Контроль за выполнением больными указанных рекомендаций следует проводить каждые 3 мес.

Поздний отек (лимфостаз) верхней конечности — одно из наиболее частых осложнений радикального лечения рака молочной железы. На практике целесообразно выделить три степени отека в зависимости от увеличения окружности верхней конечности: легкую (увеличение окружности плеча до 2 см), среднюю (от 2 до 6 см) и тяжелую (на 6 см и более) [Герасименко В. Н., 1977].

Возникновению отека способствует комплекс факторов, включающий оперативное лечение, сопровождающееся пересечением основных путей оттока лимфы, лучевую терапию, приводящую к фиброзу и обструкции лимфактических сосудов, ранние осложнения, особенно нагно-

ение раны, а также рожистое воспаление «больной» конечности.

В основе патогенеза лимфостаза лежат анатомические и функциональные нарушения в лимфатической и венозной системах подмышечно-подключичной области. К развивающимся застойным явлениям присоединяется воспалительный компонент. Это приводит к нарушению эластичности сосудистой стенки, рубцеванию, образованию фиброзной соединительной ткани и последующему нарушению лимфо- и кровообращения. В связи с этим профилактика отека должна начинаться уже во время операции: при отсутствии показаний не продолжать разрез выше уровня ключицы на плече, не травмировать подключичную вену, отсекать малую грудную мышцу у грудной стенки. После операции рука, как правило, должна находиться в возвышенном положении (на элевационной подушке).

Все внутривенные инъекции как во время операции, так и в послеоперационном периоде производят только в вены противоположной верхней конечности. Занятия лечебной физкультурой начинают как можно раньше, как только позволяет общее состояние больной и состояние раны, и продолжают в течение 6—7 мес.

Известно, что рецидивирующее рожистое воспаление служит одной из причин прогрессирования позднего отека верхней конечности. Для того чтобы предотвратить развитие рожистого воспаления и тромбофлебита, необходимо избегать инъекций, венепункций, мелких порезов, царапин и др. на «больной» конечности. При микротравмах необходимо обрабатывать область повреждения антисептическим раствором, а при появлении участков гиперемии, жжения и повышения температуры необходимо обратиться к врачу для проведения соответствующей терапии.

Как правило, отмечается отек плеча, исключительно редко (не более чем у 1—2 % больных) он распространяется на предплечье и кисть. Высокая частота отека верхней конечности после мастэктомии связана с тем, что во время операции пересекаются основные пути оттока лимфы от конечности, поэтому в первое время легкий отек является в какой-то степени показателем полноты лимфаденэктомии.

При выраженном отеке верхней конечности следует рекомендовать бессолевую диету; мочегонные препараты с целью усиления дренажа лимфы из зоны отека (гипотиазид по 25 мг ежедневно в течение 4—5 дней, триам-

пур); периодическую элевацию конечности (каждые 2 ч по 20 мин рука должна находиться в возвышенном положении); центрипетальный легкий массаж; эластическое бинтование верхней конечности, начиная от кисти до плеча, продолжительностью 2 ч ежедневно либо применение эластического рукава; занятия лечебной физкультурой. При появлении признаков рожистого воспаления показано энергичное лечение (антибиотики, сульфаниламидные препараты).

Пристальное внимание уделяют изучению возможности применения перемежающегося давления для лечения лимфостаза верхней конечности. Подобный автоматический аппарат компрессионного массажа разработан в ВОНЦ АМН СССР. Аналогичный аппарат фирмы «Джобс» широко применяют за рубежом. С помощью этих аппаратов можно в широком диапазоне изменять уровень давления в манжете (от 30 до 150 мм. рт. ст.) и регулировать время сжатия манжетой конечности и время паузы. Односекционный рукав надевают на «больную» руку лежащей женщины поверх хлопчатобумажного чулка. Давление поддерживают в пределах 40—80 мм рт. ст. Время давления 90 с, время паузы 20 с. Продолжительность процедуры 30—90 мин. Затем на руку надевают эластический рукав. Курс лечения состоит из 15—20 процедур.

Исследования, проведенные в ВОНЦ АМН СССР Т. И. Грушиной (1985) под руководством проф. В. Н. Герасименко, позволили определить тактику лечения этого осложнения. Так, пневматическая компрессия на многосекционных аппаратах в режиме «нарастающая волна» позволяет за счет ускорения кровотока уменьшить избыточный объем отечной конечности на $41{,}0 \pm 4{,}7$ %, компрессия в сочетании с электростимуляцией мышц плечевого пояса — на $53{,}4 \pm 3{,}5$ % и с магнитотерапией — на $58{,}9 \pm 3{,}4$ %. Применение комплекса пневмокомпрессии, электромодуляции мышц, магнитотерапии, массажа и лечебной физкультуры приводит к уменьшению избыточного объема отечной конечности на $75{,}0 \pm 3{,}7$ % и положительным отдаленным результатам у 83,3 % больных. Объективными показателями эффективности лечения лимфатического отека являются уменьшение избыточного объема конечности и результаты импеданспульсографии. Сочетание физических и медикаментозных методов позволяет вдвое уменьшить продолжительность восстановительного лечения болевого синдрома и ограничения подвиж-

ностн в плечевом суставе н добнться в отдалеииые срокн положнтельных результатов у 81,8 % больиых. Количество повторных курсов восстановнтельиых мероприятий завнснт от выражениостн осложненнй, внда нх лечения н полученных результатов. Восстановительные мероприятия с включением пневмокомпрессин, ннзкочастотной электротерапин, магнитотерапии, массажа н лечебной физкультуры просты н нетравматичны, не вызывают прогрессироваиия рака молочной железы. Следовательно, их можно шнроко прнменять в онкологнческих учреждениях иашей страиы.

Непосредствеино после операции возиикает иарушение функцнн верхней конечности, обусловлеииое выражеиным болевым синдромом в связн с удалением большого массива мягких тканей в областн плечевого пояса, пересеченнем иервов и натяжеиием кожи. Через 6 мес после операцин у большинства больных, актнвио заиимающихся лечебной физкультурой, функция верхией коиечности восстанавливается почтн в полном объеме (за нсключеннем внутренней ротацнн н заведеиия рукн за спниу). Еслн программа меднцниской реабилнтации реализуется иеполностью, то из-за развнтия рубцовых процессов у 4—5 % больиых развивается контрактура плечевого сустава, сопровождающаяся сморщиваиием суставной сумкн н отложеиием солей кальция (артроз), вследствие чего возникает болевой сиидром. Выражеиная контрактура может привести к инвалидизации н потере трудоспособиостн, особенио у лиц физического труда.

При правильио сплаиироваииой программе реабилитации фуикция верхией коиечиости быстро восстаиавливается. Реабилнтацноиные мероприятия иачинают уже в процессе операцин: разрез проводят вие зоиы роста волос в подмышечиой впадине, не продолжая его иа плечо во нзбежание образованнн грубых рубцов в подмышечной области. Такое же зиачение придают профилактике н лечеиию раиних послеоперациоиных осложиеиий н ежедиевиым заиятням лечебиой физкультурой, продолжающимся до 6 мес.

При благоприятиом теченин с 1—2-го дия после операции (любого объема) следует иачииать плавиые активиые двнжеиия в плечевом и локтевом суставах (иа сторое мастэктомнн), а с 10—14 дия этн упражнеиия следует выполиять в полном объеме под постояииым коитролем лечащего врача и методиста по лечебиой физкультуре.

После операции руку иа сторое операции следует

уложить иа элевационную подушку, чтобы улучшить отток венозной крови н лимфы. Наиболее высоко прн этом должиа располагаться кисть. Плечо отводят на 30—40° от грудной стенки. В это же время целесообразио иачииать дыхательные упражнеиия с откашливаиием, легкими движеииямн головой, здоровой рукой. Занятия в послеоперационном периоде, как правило, должны проводиться иидивидуально. Физическая иагрузка определяется общим состояиием больиой, состояиием раиы н объемом оператнвного вмешательства.

Перед выпиской нз стационара лечебиая физкультура должиа быть направлена на реадаптацию жеищииы к жизии в домашних условиях, к работе с физнческимн иагрузками. В связи с этим в треиировочиом периоде предпочтительны подвижиые, более эмоциональные упражиеиия с различиыми предметами (иапример, гимиастическими палками, мячами и др.), иагрузка на все группы мышц, треиировка дыхательной и сердечио-сосудистой системы. Лечебиую физкультуру целесообразно сочетать с легким продольным массажем верхней коиечиости (от кисти кверху), который благотворио влияет на циркуляцию крови, способствует умеиьшеиию и даже полной ликвидации ткаиевого отека.

К крайие редкнм осложнеииям (у 0,1 % больных) отиосится шейио-плечевой плексит, возиикающий при повреждении иервных стволов во время оперативного вмешательства или при постлучевом фиброзе с вовлечеиием в рубцовый процесс иервов. Это осложиеиие проявляется двигательиыми иарушениями, потерей чувствительиостн н болевым сиидромом, тяжесть которого иаходится в прямой зависимости от степени повреждеиия иервиого сплетения. Лечеине этого осложиеиия редко бывает успешным.

Большииство жеищии в первый год после операцни испытывают иеприятные ощущеиия в области грудной стеики (парастезии, гиперестезии, фаитомные ощущения и др.), которые обусловлеиы образоваиием неврнном на коицах пересечеиных мелких чувствнтельиых нервов. Этн осложиеиия, как правило, мало беспокоят больиых, сущеcтвеиио ие влияют на их состояиие н со времеием исчезают без лечеиия.

Гормонотерапия — важиый компоиент комплексиого лечеиия. Определеиие гормоиальиых рецепторов опухоли, выделеиие патогеиетических форм рака молочиой железы позволяют проводнть гормоиотерапию целеиаправлеиио.

Однако введение гормональных препаратов сопровождается значительными метаболическими, ионными и другими нарушениями. В связи с этим целью медицинской реабилитации является максимальное уменьшение неблагоприятного действия этого вида лечения на организм.

При выполнении овариэктомии в порядке первого этапа гормонотерапии с последующим назначением кортикостероидов происходят изменения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе, приводящие к развитию посткастрационного синдрома. Возникает определенный симптомокомплекс, включающий вегетативно-сосудистые изменения («приливы», потливость, сердцебиение, головные боли, боли в области сердца, головокружение, онемение конечностей), нервно-психические расстройства (раздражительность, плаксивость, бессонница, снижение памяти, депрессия, быстрая утомляемость и снижение работоспособности), а также обменно-эндокринные нарушения (ожирение, боли в суставах, атеросклероз, гиперхолестеринемия, остеопороз).

Осложнения, обусловленные нарушением минерального обмена (задержка натрия и потеря калия, гиперкальциемия), вегетативные расстройства, анаболические изменения, нарушения функции печени, специфические гормональные эффекты андрогенов, эстрогенов и кортикостероидов у большинства больных не носят угрожающего характера. Однако при длительном применении гормональных препаратов иногда возникают тяжелые осложнения: выраженные отеки, сердечная недостаточность, гипертензионный синдром, тромбофлебит нижних конечностей и таза, у ряда больных наблюдаются рвота, сонливость, судороги (синдром гиперкальциемии). Подобные осложнения, для ликвидации которых требуются коррекция дозы препаратов, замена их другими препаратами или даже отмена гормонотерапии, отмечаются у немногих больных.

Правильная оценка состояния больной, предупреждение и своевременное лечение токсических эффектов, являющиеся частью медицинской реабилитации, позволяют успешно проводить химио- и гормонотерапию.

После радикальной операции образуется косметический дефект грудной стенки, который устраняют путем хирургического и ортопедического лечения.

Широкое распространение получила ортопедическая реконструкция с помощью экзопротезов. Протез молочной железы необходимо изготовлять из материала хими-

чески инертного по отношению к естественным физиологическим выделениям кожи. Он не должен оказывать механического раздражающего действия на послеоперационные рубцы, ограничивать движения туловища и верхних конечностей, нарушать симметрию бюста. У больной не должны возникать нарушения кровообращения и неприятные ощущения вследствие давления протеза и элементов крепления. Наконец, протез должен быть гигиеничным.

Большое значение имеет выбор массы протеза молочной железы. Поскольку после радикальной мастэктомии возникают компенсаторные деформации позвоночника и плечевого пояса, нецелесообразно применять протез, масса которого свыше 0,5 кг.

При выборе протеза учитывают возраст и анатомическую конституцию больной, в том числе осанку, размер и приблизительную массу сохранившейся молочной железы, а также состояние послеоперационных рубцов. В зависимости от этих факторов применяют пенолатексные или наливные протезы. Подбирают протез соответствующего типоразмера из вспененного латекса или пластикового мешочка с жидким наполнителем, снимает мерку с туловища больной и шьют бюстгальтер с учетом формы протеза и сохранившейся молочной железы.

На первом этапе (3—4 мес после мастэктомии) применяют облегченный протез, в дальнейшем (после формирования послеоперационного рубца) — постоянный протез из более плотных материалов.

Хирургическую коррекцию молочных желез эластичными имплантатами широко применяют при гипоплазии, атрофии и атипичной гиперплазии молочных желез, фиброкистозной мастопатии и межпротоковых рассеянных папилломах. Однако лишь в последние годы появился интерес к восстановительным операциям после мастэктомии, произведенной по поводу рака молочной железы. Вначале пластические операции выполняли лишь при раке молочной железы стадии T1N0M0, позднее показания к ним расширились.

Большинство авторов рекомендуют выполнять реконструкцию молочной железы не ранее чем через год после мастэктомии, учитывая при этом не только размер и локализацию первичной опухоли, но и ее гистологическую структуру, наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах [Герасименко В. Н., 1984].

Продолжают появляться сообщения о первичных ре-

конструктивных операциях при радикальных мастэктомиях. Как правило, речь идет об имплантации силиконового протеза в день операции или через 5—7 дней после нее с учетом результатов морфологической оценки удаленной молочной железы и изучения состояния сосково-ареолярного комплекса. Благоприятными для выполнения первичной пластики считают выраженную лимфоцитарную реакцию, дольковый рак in situ, внутрипротоковый рак, инфильтративный протоковый рак первой (гистологической) степени и опухоль размером до 1 см.

Вид пластической операции в значительной мере зависит от характера перенесенной мастэктомии. В последнее время в большинстве онкологических клиник выполняют радикальную мастэктомию по Пейти из поперечного кожного разреза, обеспечивающего оптимальные условия для проведения операции за счет сохранения большой грудной мышцы. Кроме того, при операции Пейти редко возникают послеоперационные осложнения, при удовлетворительных отдаленных результатах.

Чаще всего для восстановления формы молочной железы используют протезы, наполненные изотоническим раствором хлорида натрия или силиконовым гелем. Многие хирурги предпочитают силиконовые протезы шаровидной или каплевидной формы. Размер протеза подбирают соответственно размеру здоровой молочной железы таким образом, чтобы восстанавливаемой железе придать достаточно выпуклую форму без значительного натяжения кожи передней поверхности грудной клетки.

В ранние сроки после хирургической коррекции молочных желез могут возникнуть осложнения: образование гематомы, развитие инфекции, некроза кожных лоскутов, лимфореи, выпадение протеза из-за неправильной центровки во время операции или несоответствия протеза ложу; преждевременное сморщивание околопротезной оболочки; разрыв или образование трещин на протезе в результате прокола во время операции. Из поздних послеоперационных осложнений следует отметить вторичное сморщивание околопротезной оболочки с уплотнением восстановленной молочной железы, изменение формы железы, асимметрию желез, разрыв протеза.

При выполнении пластических операций необходимо восполнить недостающий кожный покров, восстановить форму молочной железы и сосок. В зависимости от расположения послеоперационного рубца и при недостатке кожи обычно используют несколько основных вариантов

лоскутов: 1) кожный лоскут с живота; 2) местные кожные лоскуты; 3) кожно-мышечный лоскут из широчайшей мышцы спины.

В онкологической практике наиболее часто выполняют реконструктивные операции с использованием кожно-мышечного лоскута и силиконовых протезов, а для реконструкции соска — предпочитают трансплантацию наружного кольца ареолы и головки соска со здоровой стороны. В ВОНЦ АМН СССР с 1980 по 1983 г. маммопластические операции произведены 15 больным, в том числе 11 с одномоментным восстановлением молочной железы после радикальной мастэктомии. У 13 женщин реконструктивным операциям предшествовала мастэктомия по Пейти и у 2 — радикальная мастэктомия по Холстеду. Во всех случаях первичной маммопластики был использован кожно-мышечный лоскут из широчайшей мышцы спины и силиконовый протез. У 11 человек получены хорошие косметические результаты.

В настоящее время мы применяем следующий метод. Выполняют модифицированную радикальную мастэктомию по Пейти из поперечного кожного разреза. После высокого пересечения малой грудной мышцы у клювовидного отростка лопатки за большой грудной мышцей формируют межмышечное ложе для силиконового протеза. Образовавшийся раневой дефект надежно закрывают кожно-мышечным лоскутом из широчайшей мышцы спины, который выкраивают на той же стороне и перемещают кпереди к зубчатой и большой грудной мышцам. Таким образом, границами ложа являются: спереди — большая грудная мышцы, сзади — малая грудная мышцы и передняя зубчатая мышца, сбоку — кожно-мышечный лоскут. Это обеспечивает хорошее положение силиконового протеза, а в ряде случаев массивный мышечный пласт в области перемещаемого лоскута служит для формирования наружного контура молочной железы. Следует подчеркнуть, что пластические операции с целью восстановительного лечения необходимо осуществлять в специализированных онкологических учреждениях. Эта проблема имеет большое значение в медико-социальной реабилитации женщин, оперированных по поводу рака молочной железы, но она нуждается в дальнейшей разработке.

Установлено, что заболевание раком молочной железы сопровождается тяжелым психологическим стрессом. У таких больных возникает чувство потери женственно-

сти и как следствие — неполноценности и ущербности. Больная ощущает угрозу для жизни, страх перед возможной социальной изоляцией и распадом семьи. В сущности перед каждой такой больной стоит задача приспособления к новой жизненной ситуации и формирования адекватного отношения к собственной личности и своему здоровью.

Как показали исследования, только 35 % больных смогли самостоятельно выработать адекватную психологическую защиту и более или менее успешно справиться с эмоциональными трудностями, 65 % больных нуждались в коррекции поведения и переживаний. В задачу психологической реабилитации входит в первую очередь основанная на психосоциальном и психотерапевтическом воздействии помощь больной в этот тяжелый период. Психотерапию желательно проводить на фоне воздействия транквилизаторов, антидепрессантов и мягких нейролептиков. Хороший лечебный эффект отмечается при комбинации антидепрессантов с седативными средствами: больные становятся спокойнее, у них снижается чувство тревоги и страха, улучшается сон. Психофармакологический фон способствует более глубокому и целенаправленному влиянию психотерапии.

Психофармакологическую коррекцию применяют, как правило, лишь в острые периоды (для устранения значительно выраженной психической симптоматики), она не относится к ведущим методам лечения. Более важным является психотерапевтический подход, в рамках которого необходимо начинать адаптацию больной к последующей жизни. Важно установить правильные деонтологические отношения между больной и врачом, больной и ближайшим социальным и семейным окружением. Еще в поликлинике с больной следует провести беседу: успокоить, ободрить, вселить веру в успех лечения, рассеять опасения. В диагностическом периоде необходимо снять тревогу, уменьшить депрессию.

В послеоперационном периоде ведущим методом становится стимулирующая, активирующая психотерапия, направленная на подъем жизненного тонуса больных, коррекцию мотивационной сферы их личностной структуры. Наряду с электросном, гипнотическим воздействием, внушением в состоянии бодрствования доминирующей становится психотерапия с аутогенной тренировкой. Если в начале лечения психотерапия должна быть преимущественно индивидуальной, то в послеоперационном перио-

де целесообразно применять методы групповой психотерапии, основанные на положительном эффекте взаимодействия членов группы, воссоздающем разорванные социальные связи, помогающем почувствовать себя менее одинокой, ощутить остро необходимую в этот период поддержку. Доминирование психотерапевтических методов, особенно в периоде социальной реадаптации, связано с необходимостью активного приспособления больной к тем реальным трудностям, с которыми она столкнется в своей последующей жизни [Марилова Т. Ю., 1984].

Положительный эффект коллективного взаимодействия может быть достигнут только в том случае, если состав группы будет специально подобран психологами. Желательно, чтобы в ней занимались только больные раком молочной железы. Это расковывает женщин, создает обстановку взаимного понимания, способствующего решению сходных жизненных проблем в будущем. Большой эффект достигается включением в группу коллективной психотерапии добровольцев — бывших больных, специально подобранных психологами для роли позитивного лидера. Подобные контакты, на которые, по нашим наблюдениям, охотно идут больные, ничем нельзя заменить. Мобилизация психических резервов личности, достигаемая с помощью психотерапевтических мероприятий, способствует успешной компенсации психического состояния больной и тем самым отвечает задачам психологической реабилитации.

Следует подчеркнуть, что социальная реадаптация больной является одним из самых сложных элементов программы реабилитации.

В условиях стационара восстановительное лечение осуществляет коллектив врачей, медицинских сестер и методистов лечебной физкультуры в соответствии с единой программой лечения. Его индивидуализация определяется общим состоянием больной и характером развившихся осложнений.

Исходя из принципа партнерства врач — больная, в задачи врача входит поддержание у больной уверенности в том, что для ее выздоровления делается все возможное и необходимое; одновременно предусматривается и активный, положительный настрой больной на выполнение всех назначений и предписаний. В сущности на этом этапе восстановительного лечения роль больной, несмотря на всю остроту ее переживаний, в определенной мере является подчиненной.

Значительная мера ответственности за формирование «внутренней картины болезни», т. е. всего комплекса представлений и переживаний больной, связанных с заболеванием, лечением и его последствиями, ложится на лечащего врача. Несомненно, «внутренняя картина болезни» оказывает длительное и стойкое влияние на сложный процесс социальной реадаптации. Следует подчеркнуть, что социальная реадаптация больной — один из самых сложных элементов программы реабилитации. Состояние психического стресса, в котором находится больная, отсутствие осведомленности о возможных сроках восстановления здоровья и допустимых нагрузках в течение первого года после завершения лечения делают для нее настоятельно необходимой помощь врача и социолога при решении ряда проблем.

Ведущими факторами, вокруг которых организуются многочисленные аспекты социального и личностного порядка, являются демографические, индивидуально-психологические, а также медицинские характеристики, социально-профессиональное положение больной (образование, профессия, квалификация), система ценностных ориентаций и социальных установок. Большое значение для построения эффективной программы социальной реабилитации имеет оценка самими больными различных ее элементов.

Восстановление выносливости и силы больных в послеоперационном периоде происходит достаточно интенсивно. В течение первых 3 мес после выписки из стационара следует рекомендовать активную деятельность продолжительностью до 4 ч в течение дня с перерывами на отдых (элевация верхней конечности, нахождения в горизонтальном положении с целью разгрузки позвоночника). Начиная с 6 мес продолжительность активной деятельности можно увеличить до 8 ч (с учетом общего состояния больной и необходимости периодического отдыха).

Оценивая свои возможности в плане возвращения к труду, больные считают необходимым посоветоваться с лечащим врачом и получить от него компетентный совет.

Основываясь на сведениях, указанных в методических рекомендациях [Донская Л. В. и др, 1984], к факторам, противопоказанным после радикального лечения рака молочной железы, относят: 1) локальная или общая вибрация; 2) производственный шум предельно допустимого уровня; 3) источники локального нагревания или охлаждения; 4) инфракрасного излучения; 5) электромагнитно-

го поля радиочастот; 6) лазериого излучення; 7) токсические вещества и промышленная пыль; 8) работа, связаиная с постоянной нли периоднческой общей фнзнческой нагрузкой высокой энергоемкостн, приходящейся на мышцы корпуса н конечностей; 9) высокий уровеиь нервного напряжения, связаиного с выполнеиием сложных действий по задаиному плану в условнях дефицита времени или в опасной обстаиовке, личыный риск, ответствеиность за безопасиость государствеиных материальиых ценностей; 10) круглосуточиая работа, работа в иочную смену, нерегулярная сменность.

Для большинства больных, лечнвшнхся по поводу рака молочной железы, характерио желаиие вернуться к прежией трудовой деятельиости. Некоторые больные возвращаются к труду, для того чтобы поддержать прежиий уровеиь жнзнн. Онкологической ВТЭК и оргаиам социального обеспечеиия необходимо учитывать эти мотивы, принимая во виимаиие их нсключнтельно важное зиачение в процессе возвращеиия больных к прежнему образу жизии.

Большое зиачеиие имеет восстаиовление прежних соцнальиых связей; подготовка к этому процессу должна начаться в стациоиаре (пснхотерапия, беседы с родственниками и друзьями больной). Большинство больных через 6 мес, как правило, восстаиавливают свои социальные связи: оии энергнчны в обществе, заинмаются работой в коллектнве, встречаются с новыми людьми.

Одним из важнейших элемеитов социальиой реадаптацнн больных являются отиошеиия в семье, которые складываются после тяжелой болезии. В большинстве случаев эти отиошения не меияются, больиые ощущают столь иеобходимые им помощь и поддержку, заботу и виимаиие. Сами больные считают такое активиое родственное н дружеское участне совершеиио иеобходимым и оценнвают его очень высоко. Даже те немногне больные, которые в первом перноде лечеиня склонны преодолевать собственные трудиостн в одиночку, через 6—12 мес уже готовы разделнть свон пережнваиия с блнзкимн.

Большое значение для построеиия эффективиой программы социальиой реабнлнтацнн нмеет оценка самимн больными различиых ее элемеитов. Устаиовлеио, что больиые в прииципе положительио отиосятся ко всем элемеитам реабнлнтациоиной программы, одиако иаиболее высоко склоииы оценнвать ее медицинский компонент, занятия лечебной фнзкультурой н трудотерапню. Менее

высокую оценку получили методы индивидуальной и групповой психотерапии. Эти субъективные оценки необходимо учитывать при подготовке реабилитационных программ, направленных на социальную реадаптацию больных в семье и обществе.

Современные методы лечения рака молочной железы и связанные с ними последствия — анатомо-функциональные нарушения, тяжелый психический стресс, частичная потеря в ряде случаев трудоспособности — обусловливают особую актуальность реабилитации этого контингента больных, которая должна начинаться на догоспитальном этапе и продолжаться в условиях стационара и по выписке из него в течение не менее 6—12 мес. Именно в этот период определяются многие стороны жизни больной после лечения по радикальной программе, которые оказывают несомненное влияние на ее дальнейший образ жизни в семье и обществе. В ходе проведения реабилитационных мероприятий необходимо комплексно использовать различные возможности и методы влияния на больную, для того чтобы вернуть ее к прежнему образу жизни.

Глава 10

ПРОГНОЗ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Отдаленные результаты лечения рака молочной железы зависят от стадии опухолевого поражения. Следует заметить, что количество применяемых методов обратно пропорционально стадии процесса. При чисто хирургическом лечении ранних форм заболевания (I—IIa стадия) 5-летняя выживаемость достигает 90,2 %. При комбинированном и комплексном лечении рака молочной железы I и IIa стадии 5-летняя выживаемость составляет соответственно 83,3 и 86,2 %, т. е. показатель выживаемости не повышается. Более того, при применении сохранных операций (радикальная резекция) этот показатель повышается до 92,7 %. Таким образом, при лечении больных с ранними формами рака (I—IIa стадия) чисто хирургический метод является адекватным. Операцией выбора при опухолях этих стадий является радикальная мастэктомия с сохранением большой грудной мышцы (по Пейти); при локализации опухоли диаметром до 3 см в верх-

Таблица 29. Отдаленные результаты лечения больных раком молочной железы в зависимости от примененного метода

Метод	Число больных	Из них прожили					
		1 год		3 года		5 лет	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Хирургический	201 (I—IIа) стадия	201	100	201	100	181	90,2
Комбиииpованный	131 (IIб)	131	100	120	91,6	95	72,5
Комплексный	582 (III)	513	88,2	424	72,8	249	42,9
Всего ...	914	845	92,4	745	81,5	525	57,4

ненаружном квандранте железы можио произвести радикальную резекцию.

Комбиннрованный метод лечеиия, который начннают применять в осиовном со IIб стадии, слагается из хирургнческого вмешательства н последующей хнмнотерапни по различным схемам. Такое лечеиие ие повышает показатели 5-летней выжнваемостн, которая, как вндно нз данных, представлеиных в табл. 29, составляет 72,5 %.

При использоваиии комплексиого метода лечения, который в основиом применяют прн III стадин заболевания, 5-летияя выживаемость составляет 42,9 %. Как было показано выше, проведенне предоперационного облучеиня по радикальной программе на фоне хнмнотерапин н выполнение в последующем операцнн (радикальиая мастэктомия по Пейтн) с адъювантной хнмио- н гормонотерапией является методом выбора прн леченнн этой категорнн больных. Следует отметнть, что выбор метода гормонотерапнн должеи основываться на результатах исследования рецепторов стероидных гормоиов в опухолн, проведенного до начала лечения и в дииамике. Новым подходом к лечеиию этих больных является применение антнэстрогенных препаратов (тамокснфена) при менопаузе длительностью более 5 лет н налнчии положнтельных рецепторов стероидных гормоиов в опухоли.

Исследоваиие опухолевых маркеров, в частности раково-эмбриоиальиого аитигеиа (РЭА), в динамике после окончаиия первичиого лечения позволяет получить чрезвычайио важную информацию, используя которую, можно задолго до клииических проявлеиий рецидивирования

и метастазирования выявить и успешно лечить этот процесс.

Наиболее действенным и разработанным методом лечения больных с рецидивами и метастазами следует признать лекарственную терапию в режиме полихимиотерапии.

Химиотерапия была проведена 370 больным метастатическим раком молочной железы. Средняя продолжительность жизни больных, получавших комбинированную химиотерапию с адриамицином, у которых был достигнут выраженный лечебный эффект, составила 13,2 мес, лечившихся без адриамицина — 9,5 мес.

Наиболее эффективна лекарственная терапия при метастазах в мягких тканях и лимфатических узлах: 3-летняя выживаемость составила 42,1 %. Отдаленные результаты у больных, лечение которых сопровождалось объективным эффектом (первая группа), значительно лучше, чем у тех, у кого не получено эффекта (вторая группа). 1 год прожили 100 % больных первой группы и только 38 % — второй.

При лечении метастазов в костях с помощью комплексного метода, включающего длительное гормональное воздействие и лучевую терапию, у 86,8 % удалось получить лечебный эффект, при этом 3-летняя выживаемость составила 24 %, 5-летняя — 11,1 %. Средняя продолжительность жизни больных, получавших только гормонотерапию, составила 28,2 мес, при сочетании гормонотерапии с облучением метастатических очагов — 30 мес, при комплексной терапии, включающей облучение гипофиза, — 20,8 мес. При комбинированной химиотерапии с включением адриамицина на фоне гормонотерапии средняя продолжительность жизни больных, у которых был достигнут лечебный эффект, была наибольшей — 38,6 мес.

При различных методах лечения рака молочной железы у мужчин 5-летняя выживаемость составила 51,6 %. Это обусловлено тем, что почти у 25 % больных были опухоли I—IIa стадии.

Использование различных методов иммунотерапии в качестве компонента комплексного лечения представляется пока малоэффективным и требует дальнейшей разработки.

В заключение следует подчеркнуть, что для улучшения результатов лечения больных с опухолями молочных желез необходимо не только совершенствовать существующие или разрабатывать новые методы терапии, но и

главным образом сосредоточить усилия на совершенствовании диагностических возможностей, чтобы распознавать процесс в ранней, доклинической стадии. Однако известно, что несмотря на четкую зависимость результатов от стадии опухолевого процесса, даже рак молочной железы I стадии может прогрессировать с развитием отдаленных метастазов в течение 20 лет наблюдения. В связи с этим наряду с усовершенствованием диагностических приемов важное значение имеет изучение патогенетических особенностей рака молочной железы.

Несмотря на то что изучению рака молочной железы посвящено большое количество клинических и экспериментальных исследований и достигнуты значительные успехи в его диагностике и лечении, вопрос о наследовании этого заболевания до сих пор не решен. Вместе с тем имеющиеся данные свидетельствуют о неслучайности семейных случаев рака молочной железы, что указывает на участие генетических факторов в развитии заболевания у больного и его родственников. При этом риск развития аналогичного заболевания у родственников больного зависит не только от конкретной семейной ситуации, но и от характеристик изучаемой популяции.

Общеизвестно, что в развитии рака молочной железы принимает участие ряд факторов, в том числе гормональные, социальные, диетические, радиационные и др. В последние годы все больше исследователей приходят к такой мысли о мультифакториальной природе рака молочной железы, вернее, о существовании наследственно обусловленной предрасположенности к развитию рака молочной железы, которая может реализоваться в болезнь при участии факторов внешней среды. В связи с этим особый интерес представляет изучение соотносительного вклада генетических и средовых факторов в развитие рака молочной железы.

Отмечено, что частота семейного рака молочной железы в целом составляет 5,6 %, превышая популяционную в 4 раза. Частота у родственников больных раком молочной железы других злокачественных новообразований в 3—10 раз выше, чем в контрольной группе. В рамках сегрегационного анализа частота заболевания раком молочной железы сестер больных составила 3—13 %, что ниже теоретически ожидаемой для моногенного исследования. При сегрегационном анализе аутосомно-рецессивное наследование рака молочной железы выявлено в 2 % семей, в которых было два и более больных

родственников. На основании результатов генетико-дисперсионного анализа установлена мультифакториальная природа этого заболевания. Влияние генетических факторов на подверженность к раку молочной железы выявлена в среднем в 52 % случаев, при пременопаузальном раке молочной железы — в 62,4 %, при постменопаузальном — в 39 %.

Уникальной биологической особенностью рака молочной железы является высокая чувствительность к существующим лечебным методам системного воздействия: химиотерапия, гормоно- и иммунотерапия. В связи с этим выбор оптимального набора этих средств чрезвычайно важен как с научной, так и с практической точки зрения. Исследование чувствительности опухоли к химиопрепаратам, проводимое в культуре ткани in vitro, может помочь выработать оптимальную программу лечения каждого конкретного больного. Так, исследования, проведенные в ВОНЦ АМН СССР, показали, что у 78 % больных отмечено совпадение результатов исследования чувствительности и результатов лечения.

Одновременно с этими исследованиями целесообразно проводить определение чувствительности опухоли молочной железы к цитостатическому лечению. Необходимо изучать пролиферативную активность опухоли, уровни циклических нуклеотидов, простагландинов группы Е, кальмодулина, рецепторов эстрогенов и прогестерона в опухоли, гормональный и иммунологический профиль в сыворотке крови больных. Определение пролиферативной активности с помощью цитофлуорометрии выявило увеличение ее в процессе химиотерапии. Анализ этих данных показал, что увеличение пролиферативной активности происходит вследствие увеличения доли S-фазных клеток. Следует подчеркнуть отсутствие параллелизма между изменениями пролиферативной активности и эффективности проведенного лечения. Однако в случае эффективного лечения наблюдалось значительное повышение пролиферативной активности и, наоборот, при отсутствии клинического эффекта она уменьшалась.

В связи с повышением пролиферативной активности опухоли в процессе химиотерапии необходимо определять уровни основных факторов, регулирующих пролиферацию как нормальных; так и опухолевых клеток: кальмодулина, простагландинов группы Е, циклических нуклеотидов, циклического аденозинмонофосфата, в частности цАМФ. При определении уровня кальмодулина

установлено, что в злокачествеииых опухолях молочиой железы ои содержится в большем количестве, чем в доброкачествеииых опухолях и иормальиых тканях. Эти даииые свидетельствуют о резком увеличеиии пролиферации при раке молочиой железы.

Исследоваиие уровней циклических иуклеотидов, в частиости цАМФ, показало, что его содержаиие умеиьшается в быстроделящихся клетках, а иа протяжеиии клеточного цикла оно минимальио именно иа стадии митоза. Участвуя в переводе клеток из фазы роста в фазу покоя, цАМФ в то же время способствует достижению ими более диффереицироваииого состояния. Отмечеио существеииое повышеиие уровня цАМФ в доброкачественных опухолях по сравиеиию с иормальиыми ткаиями. При раке молочиой железы I стадии уровеиь его резко сиижается, при распростраиеином — вновь резко повышается, что можио рассматривать как регуляториую перестройку, иаправлеииую на умеиьшение агрессивности опухоли. При этом аиэуплоидиые и быстропрогрессирующие опухоли более агрессивиы, что находит подтверждеиие и в клиническом течеиии заболеваиия. Так, средияя продолжительиость аиамиеза до устаиовлеиия диагиоза рака молочиой железы III стадии составляла 7 мес, а при медлеиио прогрессирующих опухолях с иизкой митотической активностью и иормальиой дифференцировкой — в средием 44 мес. Кроме того, отдаленные метастазы иаблюдали в первом случае в 4 раза чаще, чем во втором. При одииаковой распространениости процесса более низкие коицеитрации иуклеотида отмечены при агрессивиых новообразованиях. Следовательно, этот критерий может быть использоваи для оцеики прогиоза заболевания.

Простаглаидииы группы Е (ПГЕ) влияют на миогие стороны развития и дальиейшего поведеиия злокачествеииых опухолей в организме, в частиости иа каицерогенез и кокаицерогеиез, пролиферацию и дифференцировку опухолей клеток, местиое распростраиение опухолей и метастазирование, иммуиный ответ, проявлеиие параиеопластических сиидромов и т. д. Определение содержания ПГЕ в первичиой опухоли и ее метастазах показало его увеличеиие по сравнеиию с доброкачествеными опухолями. В дальиейших исследоваиих установлено, что опухоли с выражеиным иарушеиием дифференцировки в виде анэуплоидии характеризуются достоверно более низким содержанием ПГЕ по сравне-

нию с диплоидными. Процессы дифференцировки опухоли, проявляющиеся, как правило, анэуплоидией, сопровождаются резким снижением уровня ПГЕ, что связано с нарушением их синтеза. Следовательно, при распространении опухолевого процесса уровень ПГЕ начинает снижаться.

Установлена зависимость между уровнем ПГЕ и частотой метастазирования. Так, при низком содержании ПГЕ в опухоли отмечено более частое метастазирование; этот показатель в 3,5 раза выше среднего значения. Следует подчеркнуть, что у таких больных, как правило, наблюдались (диагностировались) висцеральные (во внутренних органах) метастазы.

При определении в злокачественных опухолях молочной железы уровня кальмодулина, ответственного за реализацию Ca^{++}, установлен его более высокий уровень по сравнению с таковым в доброкачественных опухолях. Из этого следует, что повышение уровня кальмодулина при различных новообразованиях молочной железы может служить одним из механизмов усиления пролиферации.

При изучении взаимосвязи между уровнями ПГЕ кальмодулина и цАМФ установлено, что низкому уровню ПГЕ в злокачественных опухолях молочной железы сопутствует повышение уровня кальмодулина и, наоборот, высокому уровню ПГЕ — низкие концентрации. В то же время при низком уровне простагландинов отмечен и низкий уровень цАМФ. Эти данные свидетельствуют о том, что при развитии рака молочной железы не только изменяется интенсивность синтеза отдельных регуляторов процессов пролиферации и дифференцировки, но и сохраняются метаболические взаимосвязи между системами простагландинов, циклических нуклеотидов (в частности, цАМФ) и кальций-опосредованных регуляторов (кальмодулин). Постоянное повышение уровня кальмодулина и простагландинов в опухоли, по-видимому, ограничивает антипролиферативное действие цАМФ, что приводит к неконтролируемому делению клеток и, следовательно, прогрессированию опухолевого процесса.

При изучении изменений уровня цАМФ и ПГЕ в процессе эффективной химиотерапии установлено его значительное снижение, что свидетельствует об увеличении пролиферативной активности, которое происходит в случае эффективности проводимого лекарственного лечения.

При установлении прогностической роли определения особенностей пролиферации и дифференцировки рака молочной железы чрезвычайно важное значение имеет изучение ДНК- и РНК-гистограмм. Отмечено, что при местно-распространенном процессе количество диплоидных клеток в опухоли уменьшается, а количество тетраплоидных — увеличивается. Так, при I стадии заболевания количество диплоидных клеток было значительно больше, а тетраплоидных меньше, чем при III—IV стадии опухолевого процесса.

Согласно Международной гистологической классификации опухолей, различают три степени их злокачественности. Так, при I степени злокачественности ДНК-гистограммы характеризуются значительным количеством диплоидных клеток (84,5 %). Для ДНК-гистограмм при II степени злокачественности характерно значительное количество диплоидных и большее полиплоидных клеток, чем в первом случае. При III степени злокачественности количество тетраплоидных клеток в опухоли статистически значимо больше, чем при I и II степени, при этом в половине случаев отмечено увеличение содержания РНК.

От особенностей распределения ДНК в опухолевых клетках зависит и общий прогноз заболевания. Так, у больных с диплоидными опухолями рецидивы заболевания наблюдаются в 4 раза реже, чем у больных с анэуплоидными новообразованиями. Следовательно, этот критерий следует использовать для выработки плана наблюдения за этими больными.

Исследование гормонального профиля, включающее определение уровня пептидных гормонов гипофиза — фоллитропина (ФСГ), миотропина (ЭЛГ), пролактина (Пр), и половых стероидных гормонов — 17β-эстрадиола (E_2), тестостерона (Т), прогестерона (ПГ), в динамике в процессе лечения является существенным дополнением при определении прогноза заболевания в каждом конкретном случае. При этом следует отметить особое значение исследования уровня пролактина, стойкое повышение которого является неблагоприятным прогностическим признаком. Повышение уровня кальцитонина после проведенного первичного лечения также свидетельствует о метастазировании, как правило, в кости скелета.

Из биографических факторов, влияющих на прогноз, наибольшее значение имеет определение содержания рецепторов стероидных гормонов в опухоли. Показано, что

эстрогенположительные опухоли реже метастазируют в отдаленные сроки, чем эстрогенотрицательные. Более того, эстрогенположительные чаще метастазируют в кости и мягкие ткани, в то время как эстрогенотрицательные дают висцеральные метастазы. Следует подчеркнуть, что рецидивирование и метастазирование у больных с эстрогенотрицательными опухолями наблюдаются в более ранние сроки, чем у больных с эстрогенположительными опухолями.

При исследовании иммунного статуса у больных раком молочной железы отмечено, что количество Т-лимфоцитов во всех стадиях заболевания значительно меньше, чем у здоровых. При изучении способности лимфоцитов отвечать на митогенный стимул в реакции бласттрансформации также обнаружено уменьшение соответствующих показателей по сравнению с таковыми у здоровых людей. Количество В-лимфоцитов практически не отличалось от такового, хотя наблюдается тенденция к его увеличению при раке молочной железы III—IV стадии. Уровни IgG, IgM во всех стадиях опухолевого процесса существенно не отличаются от таковых у больных с доброкачественными опухолями и здоровых. Концентрация IgA при доброкачественных опухолях значительно ниже, чем при раке молочной железы III—IV стадии.

Таким образом, при оценке состояния больного и выработке плана лечебных мероприятий необходимо определять: 1) особенности пролиферации и дифференцировки для оценки биологического характера опухоли; 2) изменения уровня раково-эмбрионального антигена (РЭА), пролактина, кальцитонина для оценки эффективности проводимого лечения; 3) уровень ПГЕ, рецепторов стероидных гормонов в опухоли и степень ее анэуплоидии, содержание РЭА, пролактина и кальцитонина для оценки возможности отдаленного метастазирования.

При разработке программы индивидуального лечения необходимо учитывать каждый из перечисленных признаков в отдельности и их совокупность. План так называемого профилактического лечения должен находиться в строгой зависимости от результатов полного обследования после первичного лечения. Продолжительность диспансерного наблюдения и применения различных лекарственных средств должна определяться результатами исследования патогенетических признаков рака молочной железы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Агранат В. З. Раднонзотопная днагностнка злокачественных опухолей. — М.: Меднцнна, 1967. — 227 с.

Александров Н. Н. Современные возможностн комплексного леченння молочной железы//Вопр. онкол. — 1977. — № 8. — С. 10—16.

Александров Н. Н., Пантюшенко Т. А., Гутман З. М. Вопросы днагностнкн н леченння рака молочной железы//Вопр. онкол. — 1978. — № 8. — С. 3—8.

Александров Н. Н., Савченко Н. Е., Фрадкин С. З., Жаврид Э. А. Применение гнпертермнн н гнперглнкемнн при леченнн злокачественных опухолей. — М.: Меднцнна, 1980. — 256 с.

Барановский Г. И. Выжнваемость больных раком молочной железы в завнснмостн от прнменяемых методов леченння с учетом снстемы TNM//Клнн. хнр. — 1971. — № 8. — С. 39—44.

Барановский Г. И. Леченне рака молочной железы//Вопр. онкол. — 1979. — № 4. — С. 79—83.

Бульбулян М. А. Некоторые современные аспекты эпндемнологнн рака молочной железы//Вестн. АМН СССР. — 1984. — № 12. — С. 80—85.

Богин Ю. Н., Попов Е. А. Термографня в днфференцнальной диагностике опухолей молочных желез//Хнрургня. — 1974. — № 8. — С. 20—23.

Борисов А. И. Комбинрованное лекарственное леченне далеко зашедшнх форм рака молочной железы//Вопр. онкол. — 1978. — № 12. — С. 23—27.

Бражников Н. Н., Линденбратен Л. Д. Рентгеновская н радноизотопная днагностика заболеванні молочных желез. — М.: Медицнна, 1965. — 183 с.

Вишневский А. А., Оленин В. П. Опыт хирургнческой коррекцнн молочных желез эластнческнмн нмплантатамн нз снлнкона//Вестн. хнр. — 1979. — № 8. — С. 107—110.

Вишнякова В. В., Ермилова В. Д. Значенне некоторых клнннко-морфологнческнх признаков для показаннй к прнмененню экономных операцнй прн раке молочной железы//Хнрургня. — 1980. — № 4. — С. 12—17.

Вишнякова В. В. Отдаленные результаты прнменення экономных операцнй прн раке молочной железы//Вестн. АМН СССР. — 1984. — № 12. — С. 72—76.

Гарин А. М., Личиницер М. Р., Хлебнов А. В. Некоторые новые возможностн химиотерапии злокачественных опухолей//Вестн. АМН СССР. — 1974. — № 4. — С. 10—13.

Герасименко В. Н. Реабнлнтацня онкологических больных. — М.: Меднцнна, 1977. — 144 с.

Герасименко В. Н., Летягин В. П., Иванов В. М. н др. Роль пластнческнх реконструктнвных операцнй в восстановнтельном лечеинн

женщин после мастэктомии по поводу рака молочной железы.// Вопр. онкол. — 1983. — № 10. — С. 12—15.
Голдобенко Г. В., Строганова Л. Г., Фирсова П. П. и др. Отдаленные результаты крупнофракционной предоперационной гамматерапии рака молочной железы//Вопр. онкол. — 1979. — № 12. — С. 67—71.
Гольдман Б. Г. Непосредственные результаты предоперационной химиотерапии рака молочной железы//Вопр. онкол. — 1975. — № 10. — С. 19—21.
Даурова Т. Т., Жигалкина И. Я. Особенности одностороенней пластики молочных желез при различных дефектах и пороках развития// Хирургическая коррекция объема и формы молочной железы. — М., 1981. — С. 26—30.
Даценко В. С. Комплексное лечение рака молочной железы//Вопр. онкол. — 1979. — № 4. — С. 54—57.
Дементьева Н. П., Асс Н. Я., Липович М. М. Комбинированная химиотерапия, включающая адриабластин, при распространенном раке молочной железы//Вопр. онкол. — 1981. — № 5. — С. 10—13.
Дементьева Н. П., Асс Н. Я., Королева Л. А. и др. Тамоксифен в лечении больных диссеминированным раком молочной железы//Вопр. онкол. — 1981. — № 8. — С. 30—33.
Демин В. Н. Лечение рака молочной железы//Хирургия. — 1977. — № 2. — С. 23—26.
Дымарский Л. Ю., Бавли Я. Л. Химиотерапия при раке молочной железы. — Л.: Медицина, 1976. — 182 с.
Ельцина Н. В. Участие пролактина в канцерогенезе и росте опухолей молочных желез у животных и человека//Вопр. онкол. — 1976. — № 18. — С. 21—31.
Ермоленко А. А., Петренко Н. Н., Ржевская В. Е. и др. Метод радиоизотопного исследования лимфатической системы у онкологических больных//Современные вопросы экспериментальной и клинической онкологии. — М., 1975. — С. 69—75.
Ершов Ф. И., Новохатский А. С. Интерферон и его индукторы. — М.: Медицина, 1980. — 173 с.
Живецкий А. В., Клейман С. С., Петрук В. И., Живецкий В. А. Гормонотерапия рака молочной железы//Врач. дело. — 1975. — № 9. — С. 90—101.
Зедгенидзе Г. А., Цыб А. Ф. Клиническая лимфография. — М.: Медицина, 1977. — 288 с.
Измайлова Г. Э., Летягин В. П. Адриамицин в комбинированной химиотерапии метастатического рака молочной железы//Вести. АМН СССР. — 1986. — № 5. — С. 47—50.
Иконописов Р. Л., Трапезников Н. Н., Яворский В. В. Клинична иммунотерапия на рака. — София: Медицина и физкультура, 1977. — 374 с.
Кадагидзе З. Г. Динамика иммунокомпетентности и ее значение в процессе иммунотерапии (в эксперименте и клинике)//Иммунокомпетентность и иммунотерапия больных злокачественными новообразованиями. — Кемерово, 1981. — С. 47—65.
Кожевников А. И., Яхонтов Н. Е., Панкстьянов А. И. Эффективность лечения больных раком молочной железы//Вопр. онкол. — 1975. — № 2. — С. 88—93.
Кузьмина З. В., Шароухова К. С., Муравьева Н. И. и др. Некоторые особенности в соотношении гормонов овариального цикла у больных мастопатией и раком молочной железы//Вести. АМН СССР. — 1979. — № 2. — С. 60—64.

Кыштобаев О. И. Отдаленные результаты комплексиого лечения рака молочной железы//Вопр. онкол. — 1981. — № 4. — С. 87—89.
Лазарев Н. И., Шароухова К. С., Гончарова М. Г. и др. Механизм противоопухолевого действия гормонов. — М.: Медициа, 1974. — 167 с.
Махонова Л. А., Гаврилова И. Е., Кузнецова В. П. и др. Предварительные результаты применения лейкоцитарного интерфероиа прн леченин острого лейкоза у детей//Гематол. и трансфузиол. — 1983. — № 12. — С. 8—15.
Махонова Л. А. Иммунотерапия и иммунокоррекция в программном лечении гемобластозов у детей//Гематол. и трансфузиол. — 1984. — № 2. — С. 3—6.
Олиня А. Я., Витола Г.Я. Эндокринные аспекты рака молочной железы. — Рнга: Знание, 1981. — 254 с.
Павлов А. С., Даценко В. С. Роль лучевой терапин в комплексном лечеиии рака молочной железы//Вопр. онкол. — 1978. — № 8. — С. 48—54.
Павлов К. А., Семиглазов В. Ф., Черномордикова М. Ф. и др. Комплексные профилактическне обследования женщнн для выявлення ранних форм рака молочной железы//Вопр. онкол. — 1978. — № 4. — С. 86—90.
Павлов К. А., Семиглазов В. Ф., Черномордикова М. Ф. Понск эффективиых путей раннего выявлення рака молочной железы//Вопр. онкол. — 1981. — № 8. — С. 26—29.
Редер К. Лимфографня и возможность ее использования в оикологии. — М.: Медицина, 1977. — 207 с.
Розанов И. Б., Даценко В. С., Абишева А. Б. Лнмфографический контроль радикальиости оперативиых вмешательств при раке молочной железы//Хирургия. — 1976. — № 4. — С. 57—59.
Семиглазов В. Ф., Бавли Я. Л., Моисеенко В. М. Адъювантная моно- и полихимиотерапня при раке молочной железы (рандомизнрованное исследование)//Вопр. онкол. — 1985. — № 12. — С. 29—34.
Сапин М. Р., Шведавченко А. И. Анатомня и топографня окологрудиых лимфатическнх узлов у взрослого человека//Вопр. онкол. — 1981. — № 5. — С. 66—70.
Святухина О. В., Вишнякова В. В., Самгина А. А. Хирургнческое лечеиие рака молочиой железы//Хирургия. — 1978. — № 11. — С. 108—112.
Стуков А. Н. Полнхнмиотерапия опухолей и терапевтический сннергизм//Вопр. оикол. — 1979. — № 9. — С. 91—95.
Трапезников Н. Н., Яворский В. В., Вагнер Р. И. и др. Иммуно- и химиоиммунотерапия и профнлактика метастазирования при меланоме кожи//Вестн. АМН СССР. — 1978. — № 5. — С. 19—26.
Трапезников Н. Н., Яворский В. В., Промберга В. М. и др. Предварительные результаты химио- и иммуиотерапии генералнзованных форм меланомы кожи и попытки иммуно- и химиоиммунопрофилактикн метастазнрования при операбельных ее формах//Опухоли опорно-двигательного аппарата. — М., 1978. — Вып. 6. — С. 124—142.
Трапезников Н. Н., Еремина Л. А., Имамалиев А. С. и др. Современные подходы к комплексной терапии остеогенных сарком//Вопр. онкол. — 1981. — № 8. — С. 12—17.
Холдин С. А., Дымарский Л. Ю. Расширенные радикальиые операции при раке молочной железы. — М.: Меднцина, 1975. — 231 с.
Холдин С. А., Шпехт Л. Е. Некоторые вопросы комплексного лечения рака молочной железы//Вопр. онкол. — 1979. — № 12. — С. 3—6.

Цешковский М. С. Раинее появленне рака молочиой железы//Вопр. оикол. — 1983. — № 1. — С. 77—84.
Чумакова М. М., Кадагидзе З. Г. Влияиие левамизола иа цитостатическую активиость иормальиых лимфоцитов в культуре ткани// Бюл. экспер. биол. — 1979. — № 11. — С. 581—582.
Шубин Б. М., Рутгайзер В. М., Хаджиев М. Н. и др. Экоиомические аспекты выявлеиия оикологических больиых при профилактических осмотрах иаселеиия//Вопр. оикол. — 1981. — № 1. — С. 3—8.
Ярмоненко С. П., Шапот В. С., Волошина Е. А. и др. Избирательиое усиление противоопухолевого радиациоииого эффекта посредством кратковремениой гипергликемии//Мед. радиол. — 1981. — № 2. — С. 46—50.
Bloom B. E. Interferons and the immune system // Nature. — 1980. — Vol. 284. — P. 593—595.
Bonadonna G., Valagussa P., Tancini G., Di Fronzo C. Estrogen-receptor status and response to chemotherapy in early and advanced breast cancer // Cancer Chemother. Pharm. — 1980. — Vol. 4, N 1. — P. 37—41.
Brooks G. L., Ryan G. A., Bauermeister D. E. Prognostic significance of hormone receptors in early recurrence of breast cancer // Amer. J. Surg. — 1983. — Vol. 145, N 5. — P. 599—603.
Brufman G., Weshler Z., Prosnitz L., Fuks Z. Treatment of locally advanced breast carcinoma with high-dose external beam supervoltage radiotherapy // Isr. J. Med. Sci. — 1981. — Vol. 17. — P. 940—945.
Castiglione V., Dellafiore G., Luzzatti G. La xerotomografia della mamella//Radiol. med. (Torino). — 1979. — Vol. 65, N 1. — P. 640—643.
Christensen B., Blichert-Toft M., Siemssen O. J., Nielsen S. Z. Reliability of axillary lymphh node scintigraphy in suspected carcinoma of the breast // Brit. J. Surg. — 1980. — Vol. 67, N 9. — P. 667—668.
Clark R. M., Wilkinson R. H., Mahoney L. J. et al. Breast cancer: a 21 year experience with conservative surgery and radiation // Int. J. Radiat. Biol. — 1982. — Vol. 8, N 6. — P. 967—979.
Cole-Beuglet C., Goldberg B. B., Kurtz A. B. et al. Ultrasound mammography: a comparison with radiographie mammography // Radiology. — 1981. — Vol. 139, N 3. — P. 693—698.
Colin C., Schaaps J. P., Phitippart D. Interpretation des calcifications mammaires par l'echographie//Sem. Hôp. Paris. — 1980. — Vol. 56, N 29—32. — P. 1266—1270.
Crowe J. P., Hubay C. A., Pearson O. H. et al. Estrogen receptor status as a prognostic indicator for stage I breast cancer patients // Breast Cancer Res. Theat. — 1982. — Vol. 2, N 2. — P. 171—176.
Dalley D. N., Levi J. A., Aroney R. S. Combination chemotherapy with cyclophosphamide, adriamycin and 5-fluorouracil (CAF) in advanced breatst carcinoma // Med. J. Aust. — 1980. — Vol. 1, N 5. — P. 218—220.
Dao T. L., Nemoto T. Steroid receptors and response to endocrine adlations in women with metastatic cancer of the breast // Cancer. — 1980. — Vol. 46. — Suppl. 12. — P. 2779—2782.
De Gezelle H., Vanpeperstraete A., Defoort P. et al. Comparison of breast tumours evaluated by ultrasound mammography and clinical investigation // Arch. Genecol. — 1981. — Vol. 230, N 3. — P. 219—223.
Dodd G. D. Radiation detection and diagnosis of breast cancer // Cancer. — 1981. — Vol. 47, N 7. — P. 1766—1769.
Dragon V. The traitement conservateur du carcinome du sein dans un

stade locaregionalementavance // Jahrbuch der Schweizerischen Gesellschaft fun Radiologie und Nucleare Medizin. — Lousanne, 1979. — S. 133—137.
Dragon V., Bernasconi S., Lazarevski P. Öa technique et les resultats de la radiotherapie postoperatoire des cancers du sein, stades I, II et III // Jarbich des Schweizerischen Gesellschaft fur Radiologie und Nukleare Medizin. — Lousanne, 1979. — S. 168—170.
Falkson H. C., Falkson G., Portugal M. B. et al. Carcinoembryonic antigen as a marker in patients with breast cancer receiving postsurgical adjuvant chemotherapy // Cancer. — 1982. — Vol. 49, N 9. — P. 1859—1865.
Fischer H. W. Lymphangiography and lymphadenography with various contrast agents // Cancer. — 1981. — Vol. 47, N 5. — Suppl. — P. 1124—1129.
Frommhold H., Vatter J., Thurn P. Zur wertigkeit der postoperativen Strahlentherapie bei der Behandling des Mammakarzinoms // Strahlentherapie. — 1981. — Bd 157, N 3. — S. 145—152.
Gandini G., Falachero T., Perona P., Valentini M. Considerazioni sulla validita diagnostica e terapeutica della pneumocistigrafia mammaria alla luce di 236 esperienze prsonalli // Minerva Chir. — 1980. — Vol. 35, N 15—16. — P. 1156—1162.
Gapinski P. V., Donegan W. L. Estrogen receptors and breast cancer: prognostic and theraputic implications // Surgery — 1980. — Vol. 88, N 3. — P. 386—392.
Garcia-Sainz M., Borrego-Roman R. Factores de reisgo asociados al cancer mammario. Estudio epidemiologico retrospectivo // Gac. Med. Mex. — 1981. — Vol. 117, N 8. — P. 323—331.
Georgiade G. Modified radical mastectomy with immediate reconstruction for carcinoma of the breast // Ann. Surg. — 1981. — Vol. 5. — P. 565—573.
Hammond N., Jones S. E., Salmon S. E. et al. Predictive value of bone scans in an adjuvant breast cancer program // Cancer. — 1978. — Vol. 41, N 1. — P. 138—142.
Handley E. S., Thoakray A. C. Invasion of the internal mammare lymph gland in carcinoma of the breast // Brit. J. Cancer. — 1947. — Vol. 1, N 1. — P. 15—20.
Heise E., Görlich M. Estradiol receptor in human breast cancers throughout the menstrual cycle // Ohcology. — 1982. — Vol. 39. — P. 340—344.
Holdaway I. M., Bowditch J. V. Variation in receptor status between primary and metastatic breast cancer//Cancer. — 1983. — Vol. 52, N 3. — P. 475—485.
Holdaway I. M., Mountjoy K. G., Harvey V. J. et al. Clinical applications of receptor measurement in breast cancer // Brit. J. Cancer. — 1980. — Vol. 41, N 1. — P. 136—139.
Horwitz K. B. Estrogen control of progesterone receptor in human breast cancer. Correlation with nuclear processing of estrogen receptor // J. Biol. Chem. — 1978. — Vol. 253, N 7. — P. 2223—2228.
Janssens J. P., Bonte J., Droghmans A. et al. Effect of presurgical radiotherapy in the steroid receptor concentrations in primary breast carcinoma // Europ. J. Cancer. — 1981. — Vol. 17, N 6. — P. 659—664.
Kagan A., Nussbaum H. The role of irradiation in breast carcinoma // J. Surg. Oncol. — 1979. — Vol. 5. N 1. — P. 35—44.
Kaplan W. D., Davis H. A., Rise C. H. A comparison of two tecnietium-99m loadel radiopharmacenticals for lymphoscintigraphy: Concise

Communication // J. nucl. Med. — 1979. — Vol. 20, N 9. — P. 933—937.
Kenneth S., McCarty T. K., Cox Ch. et al. Correlation of estrogen and progesterone receptors with histologic differentiation in mammary carcinoma // Cancer. — 1980. — Vol. 46, N 12. — P. 2851—2859.
Kiang D. T., Frenning D. H., Gay J. et al. Estrogen receptor status and response to chemotherapy in advanced breast cancer // Cancer. — 1980. — Vol. 46, N 12. — P. 2814—2817.
Kitamura M., Tominaga T., Kaneko H. et al. Evaluation of carcinoembryonic antigen level of serum and tumor tissue in breast cancer patients//J. Jap. Soc. Cancer Ther. — 1981. — Vol. 16 — P. 35—43.
Krutcilik A., Burdar A. Combined chemotherapy and radiation therapy of inflammatory breast carcinoma // J. Surg. Oncol. — 1979. — Vol. 11, N 4. — P. 325—332.
La Crotta G., Munoto A., Berolatti L. The relationship between conventional polychemotherapy and steroid hormone receptors in breast cancer // Cancer Treat. Rep. — 1979. — Vol. 63, N 7. — P. 1223—1223.
Leake R. E., Laing L., Calman K. C. et al. Oestrogen-receptor status and endocrine therapy of breast cancer: response rates and status stability // Brit. J. Cancer. — 1981. — Vol. 43, N 1. — P. 59—66.
Leclercq G., Heuson J. C. Therapeutic significance of sexsteroid hormone receptors in the treatment of breast cancer // Europ. J. Cancer. — 1977. — Vol. 13, N 11. — P. 1205—1215.
Lidwig H., Swetly P. In vitro inhibitory effects of interpheron on colony formation of myeloma stem cells // Cancer Immunol. Immunother. — 1980. — Vol. 9. — P. 139—143.
Maass H., Jonat W. Steroid receptors as a guide for therapy of primary and metastatic breast cancer // J. Steroid Biochem. — 1983. — Vol. 19. — P. 833—837.
Manni A., Arafan B., Pearson O. H. Estrogen and progesterone receptors in the prediction of response of breast cancer to endocrine therapy // Cancer. — 1980. — Vol. 46, N 12. — Suppl. — P. 2838—2841.
Metz R., Beg P. Antioestrogens et cancer du sein: Etude des groupes de malades traitees fur nafoxidino et tamoxifene // Ann. med. Nancy. — 1978. — Vol. 17. — P. 1369—1374.
Miyawaki T. Suppression of pokeweed mitogen induced differentiation of human B cells by in vitro levamisole-treated T-lymphocytes // Clin. exp. Immunol. — 1980. — Vol. 40, N 1. — P. 181—187.
Minly R. Reconstruction du sein apres mastectomie pour cancer // Senologia. — 1979. — Vol. 4, N 2. — P. 95—98.
Moreno Nogueria J. A. Tratamiento del cancer local y regional de mama: guimioterapia // Rev. esp. oncol. — 1980. — Vol. 27, N 1. — P. 129—147.
Moseley H. S., Peetz M. E., Keenan E. J. et al. Endocrine ablation for metastatic breast cancer: a reappraisal of hormone receptors // Amer. J. Surg. — 1980. — Vol. 140. — P. 164—171.
Mourali N., Tabbane F., Muenz L. Preliminary results of primary systemic chemotherapy in association with surgery or radiotherapy in rapidly progressing breast cancer // Brit. K. Cancer. — 1982. — Vol. 45. — P. 367—373.
Müller R. E., Sheard B. E., Abdulmaged T., Wotiz H. H. Effect of chemotherapeutic agents on the formation of estrogen-receptor complex in human breast tumor cytosol // Cancer Res. — 1980. — Vol. 40, N 8. — P. 2941—2942.
Navalkha P. L., Chaturvedi S. K. Influence of transsternal phlebography

on clinical staging of cancer breast // Indian J. Cancer. — 1980. — Vol. 14, N 4. — P. 205—209.
Nenman M., Schnatrer M. Mitteilung über Tamoxifen-Therapy bei vorbechandelten Patientinen // Onkologie. — 1978. — Bd 1, N 5. — S. 208—210.
Osborne C. K. The value of estrogen and progesterone receptors in the treatment of breast cancer // Cancer. — 1980. — Vol. 46. — Suppl. 12. — P. 2884—2888.
Osborne C. K., Knight W. A. 3d, Yochmowits M. G., McGuire W. L. Modern approaches to the treatment of breast cancer // Blood. — 1980. — Vol. 56, N 5. — P. 745—752.
Palshof T., Mouridsen H. T., Doehnfeldt J. L. Adjuvant endocrine therapy of breasy cancer — a controlled clinical trial of estrogen and anti-oestrogen: preliminary results of the Copenhagen breast cancer trials // Recent. Results. Cancer. Res. — 1980. — Vol. 71. — P. 185—189.
Papaioannou A. N. Chemotherapy before mastectomy may be a more effective therapeutic sequence than its reverse in primary operable breast cancer // Breast cancer: experimental and clinical aspects. — Oxford, 1980. — P. 255—258.
Papaioannou A. N. Chemoendocrine treatment in Stage III breast cancer // Cancer. — 1983. — Vol. 51, N 7. — P. 1284—1289.
Poulsen H. S. Oestrogen receptor assay — limitation of the method // Europ. J. Cancer. — 1981. — Vol. 17. — P. 495—501.
Rabson A., Blank S., Lomnitzer R. Effect of levamisole on in vitro suppresor cell function in normal humans and patients with systemic lupus erythematous // Immunopharmacology. — 1980. — Vol. 2, N 2. — P. 103—108.
Ramierez G., Klotz I., Strawitz I. Combination chemitherapy on breast cancer. A randomized study of 4 versus, 5 drugs // Oncology. — 1975. — Vol. 32, N 3—4. — P. 101—108.
Rayfer L., Williams J., Gazet J. The significance on lymph nodes detected by xeroradiography in cancer of the breast // Clin. Oncol. — 1981. — Vol. 7, N 1. — P. 39—43.
Rubens R. D., Sexton S. A., Tong D. et al. Combined chemotherapy and radiotherapy for locally advanced breast cancer // Europ. J. Cancer. — 1980. — Vol. 16, N 3. — P. 351—356.
Samaan N. A., Buzdar U., Aldinger K. A. et al. Estrogen receptors: a prognostic factor in breast cancer // Cancer. — 1981. — Vol. 47. — P. 554—560.
Scheibe O. Aspekte der chirurgischen Behandlung des Mammakarzinoms // Krebsgeschehen. — 1981. — Bd 13, N 2. — S. 37—46.
Sickles A. Xero mammography versus screenfilm mammography pros and cons of the two techniques // West J. med. — 1981. — Vol. 134, N 3. — P. 273—274.
Siddon R., Chin L., Zimmerman R. et al. Utilization of parasternal lymphoscintigraphy in radiation therapy of breast carcinoma // Int. J. Radiat. Biol. — 1982. — Vol. 8, N 6. — P. 1059—1063.
Signhakowinta A., Saunders D. E., Brooks S. C. et al. Clinicall application of estrogen receptor in breast cancer // Cancer. — 1980. — Vol. 46. — Suppl. 12. — P. 2932—2938.
Sterns E. E., Bird C. E., Mackie K. W. Is aminoglutethimide an alternative to adrenalectomy for metastatic carcinoma of the breast? // Canad. J. Surg. — 1982. — Vol. 25, N 6. — P. 695—697.
Szamel J., Hermann J., Borvendeg J. The influence of antiestrogen tamoxifen treatment of the serum prolactin levels in patients with

breast cancer // Acta med. Acad. Sci. hung. — 1980. — Vol. 36, N 3. — P. 341—346.
Thorsen T., Tangen M., Stoa R. F. Concentration of endogenous oestradiol as related to oestradiol receptor sites in breast tumor cytosol // Europ. J. Cancer. — 1982. — Vol. 18, N 4. — P. 333—337.
Tilley W. D., Keighley D. D., Cont E. L. M. Inter-site variation of oestrogen receptors in human breast cancer // Brit. J. Cancer. — 1978. — Vol. 38, N 4. — P. 544—546.
Treurniet-Donker A. D., Hop V. C. Radiation treatment of stage III mammary carcinoma: a review of 129 patients // Int. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1980. — Vol. 6, N 11. — P. 1477—1482.
Veronesi U., del Vecchio M., Costa A. et. al. Chirurgia conservativa del carcinoma mammario di piccole dimensioni // Minerva Ginecol. — 1982. — Vol. 34, N 11. — P. 913—916.
Wang C., Hartman P. Postoperative radiation for breast cancer // New Engl. J. Med. — 1981. — Vol. 304, N 18. — P. 1104—1105.
Ward C. Reconstruction of the breast after mastectomy//J. Roy Soc. Med. — 1981. — Vol. 74, N 5. — P. 327—330.
Wiggans R. G., Wooley P. V., Smythe T. et al. Phase-II trial of tamoxifen in advanced breast cancer // Cancer Chemother. Pharm. — 1979. — Vol. 3, N 1. — P. 45—48.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Производственное издание

ТРАПЕЗНИКОВ НИКОЛАЙ НИКОЛАЕВИЧ
ЛЕТЯГИН ВИКТОР ПАВЛОВИЧ
АЛИЕВ ДЖАМИЛЬ АЗИЗОВИЧ

Лечение опухолей молочных желез

Редактор **Е. Г. Дехтярь**
Редактор издательства **Н. В. Кирсанова**
Оформление художника **Ф. К. Мороз**
Художественный редактор **В. Л. Фисенко**
Технический редактор **Л. А. Зубова**
Корректор **Л. А. Сазыкина**

ИБ-4795

Сдано в набор 08.09.88. Подписано к печати 13.12.88. Формат бумаги $84 \times 108/_{32}$. Бумага книжно-журн. Гарнитура литерат. Печать высокая. Усл. печ. л. 9,24. Усл. кр.-отт. 9,45. Уч.-изд. л. 10,53. Тираж 66 000 экз. Заказ 1559. Цена 55 к.

Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина». 101000, Москва, Петроверигский пер., 6/8.

Ярославский полиграфкомбинат Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. 150014, Ярославль, ул. Свободы, 97.

55 коп.

ISBN 5-225-01574-3